06- 106502

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06- 106502

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: COMPUESTO DE MORFOLINA SUSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DIRECCIÓN: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 20 de Octubre de 2006

P2006/000212

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106502- -00000-0000
Fec. 2006-10-20 17 36 40 Dep 2020 NUEVACREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 401

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 30-11-06

SOLICITUD DE:

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**	**Nombre:** WARNER LAMBERT COMPANY LLC **Dirección:** 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A. **Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOUNIDENSE **Lugar de Constitución:** Estados Unidos de América. **Teléfono:** _____ **Fax:** _____ **E-mail:** _____	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** _____
REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre:** CARLOS R. OLARTE **Dirección:** World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10 **Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799 **E-mail:** office@olarteraisbeck.com	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [X] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Cual** _____ **Número** 79782747Bta **TP** 74.295
INVENTOR (ES) (72)	**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA **Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA **Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA	

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001158 Fecha Abril 19, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/105763 Fecha Noviembre 10, 2005

(6) **Título (54)** **COMPUESTOS DE MORFOLINA SUSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Clasificación Internacional (51) **C07D 265/30, 412/12, 413/06, 417/06, 413/14, A61K 31/5377, A61P 25/00.**

Prioridad **SI** [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Abril 30, 2004	60/567,244

(9) **Comprobante de pago No.** **06-78.147** **Fecha** **Octubre 10, 2006**

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso. Ver expediente No. 05-124.741. Adjunto copia simple
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

( ) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,147
FECHA : OCTUBRE 10 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106502- -00000-0000
Fec: 2006-10-20 17 36 40 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 -PATENTEIYII
Eve: 379 FASENACIONALII
Act: 411 -PRESENTACION. Folios: 401

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	52198855	10/10/2006	5,644,000.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

9

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.

Bilingue inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento Público 2.ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.
Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 199

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX. +57-1 638-6201

www olarteraisbeck com

RECEIVED
JUL 21 2003
PFIZER INC
PATENT DEPT NYO

Power of Attorney

The undersigned,

El suscrito,

Warner-Lambert Company LLC

domiciled in

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions

Poder

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones

Signature/Firma

Date/Fecha. July 14, 2003

City,Country/Ciudad,País: New York, USA

1937

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX +57-1 638-6201

www olarteraisbeck com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003
The undersigned Notary Public certifies·

1 That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in New York, USA
signed the foregoing document

2 That the grantor has executed the foregoing document as Assistant Secretary of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC, having its principal place of business located in Morris Plains, New Jersey, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes

4 That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

5 The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s)

NOTARY PUBLIC (Signature).

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 14th Day Of July 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,
el Notario Público suscrito certifica

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede

2 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en
está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4 Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima

5 El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s)

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2 Has been signed by **K Greenwood**
a été signé par

3 Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4 Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Atteste

5 at London/a Londres

6 the/le **17 July 2003**

7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8 Number/sous No **G210433**

9 Stamp
timbre

10 Signature **R Bawden**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country

El suscrito GEORGE ANDREW LEWIS Notario Público de Town de Slough en Berkshire, debidamente autorizado bajo juramento, ejercente de dicha ciudad,

por el presente certifico y testifico que

las firmas del documento precedente son auténticas.

CESION

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en la antedicha ciudad de Slough, el 7 de septiembre de 2006.

Notario Público

(Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

   El presente documento público

2. Fue firmado por: **George Andrew Lewis**

3. Que actuó en su calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello del mencionado **Notario Público**

   Se certifico

5. En Londres 6. El 11 de septiembre de 2006

7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

8. Bajo el Número **H135389**

9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad de Londres.

10. Firmado por **J. Evans**

    Secretario de Estado.

CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América,** por el presente vendemos y traspasamos a la citada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.,** todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMPUESTOS DE MORFOLINA SUSTITUIDOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL,** en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

(Fdo) Nancy Sue BARTA, 04 de marzo de 2005 .
Ann Arbor, Michigan, USA – Nancy Sue BARTA

(Fdo) Shelly Ann GLASE, 04 de marzo de 2005 .
Ann Arbor, Michigan, USA – Shelly Ann GLASE

(Fdo) David Lawrence Firman GRAY, 04 de marzo de 2005 .
Ann Arbor, Michigan, USA – David Lawrence Firman GRAY

(Fdo) Gregory Adam REICHARD, 04 de marzo de 2005 .
Ann Arbor, Michigan, USA – Gregory Adam REICHARD

(Fdo) Lloyd Jerome SIMONS, 04 de marzo de 2005 .
Ann Arbor, Michigan, USA – Lloyd Jerome SIMONS

(Fdo) Wenjian XU, 04 de marzo de 2005 .
Ann Arbor, Michigan, USA – Wenjian XU

I, GEORGE ANDREW LEWIS, Notary Public of the Town of Slough in Berkshire, duly admitted and sworn, practising in the said Town,

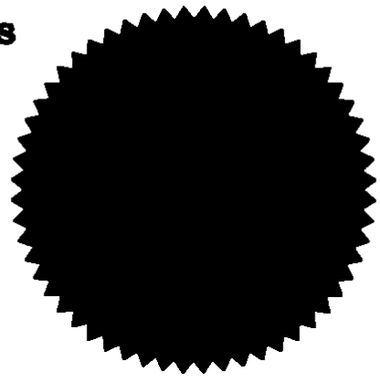
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signature/s stated on the attached document presented before me are genuine.

ASSIGNMENT

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal of Office in the Town of Slough aforesaid, this 7th day of September Two Thousand and Six

GEORGE ANDREW LEWIS
NOTARY PUBLIC



5522

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2 Has been signed by **George Andrew Lewis**
a eté signé par

3 Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualite de

4 Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Atteste

5 at London/à Londres 6 the/le **11 September 2006**

7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8 Number/sous No **H135389**

9 Stamp
timbre

10 Signature **J. Evans**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

For the Secretary of State / Pour le Secretaire d Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** a limited liability company organized and existing under the laws of **the State of Delaware, United States of America** whose full post office address is **201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America,** I (we) do hereby sell and assign to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC,** all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in **SUBSTITUTED MORPHOLINE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS** so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Nancy Sue Barta 04 March 05

Ann Arbor, Michigan, USA - Nancy Sue BARTA

Shelly Ann Glase 3/4/05

Ann Arbor, Michigan, USA - Shelly Ann GLASE

David Lawrence Firman Gray 3/4/05

Ann Arbor, Michigan, USA - David Lawrence Firman GRAY

Gregory Adam Reichard 3/4/05

Ann Arbor, Michigan, USA - Gregory Adam REICHARD

Lloyd Jerome Simons 3/4/05

Ann Arbor, Michigan, USA - Lloyd Jerome SIMONS

Wenjian Xu 3/4/05

Ann Arbor, Michigan, USA - Wenjian XU

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 November 2005 (10.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/105763 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 265/30, 413/12, 413/06, 417/06, 413/14, A61K 31/5377, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/IB2005/001158

(22) International Filing Date: 19 April 2005 (19.04.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/567,244 30 April 2004 (30.04.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US]; 201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BARTA, Nancy, Sue [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). GLASE, Shelly, Ann [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). GRAY, David, Lawrence Firman [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). REICHARD, Gregory, Adam [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). SIMONS, Lloyd, Jerome [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). XU, Wenjian [CN/US]; Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor Laboratories, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

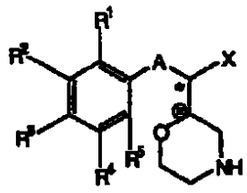
(74) Agent: WOOD, David, J., Pfizer Research and Development, Ramsgate Road, Kent, Sandwich CT13 9NJ (GB).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

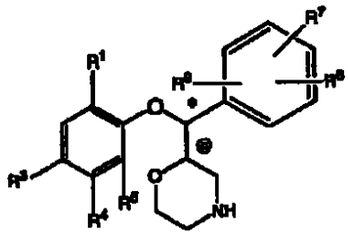
(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,

[Continued on next page]

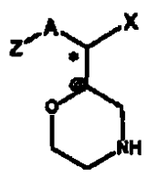
(54) Title: SUBSTITUTED MORPHOLINE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS



(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: This invention relates to compounds of the formulae (I), (II), (III), wherein R[1]- R[9], A, X, and Z are defined as in the specification, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of central nervous system disorders.

WO 2005/105763 A1

SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

SUBSTITUTED MORPHOLINE COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DISORDERS

This invention relates to materials and methods of preventing or treating central nervous system disorder or condition and in particular a method of treating or preventing attention deficit hyperactivity disorder ("ADHD") by administering a compound that inhibits the reuptake of norepinephrine. Such compounds are also referred to in the literature as selective norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has an estimated incidence in school age children of 3-5%, and is characterized by the core symptoms of hyperactivity, impulsivity, and/or inattention. The attentional symptoms of ADHD can be successfully treated with psychomotor stimulants such as methylphenidate (Ritalin). Clonidine, an α_2-adrenoceptor agonist, treats the aggressive and oppositional symptoms. There is a potential for significant side effects with both methylphenidate and clonidine, making it important to identify other drugs that have similar or better efficacy with reduced side effects and abuse liability.

ADHD is one of the most common childhood psychiatric disorders and appears to be a common, often under recognized, psychiatric disease in adults as well (T. Spencer, et al., *J Clin Psychiatry*, 1998, 59(Suppl. 7), 759-768). This disorder, which begins in childhood, may be followed by a lifelong expression of symptoms (*e.g.*, inattention and/or impulsivity) (JB. Schweitzer, et al., *Med Clin North Am*, May 2001, 85:3, 757-777). ADHD may change its manifestations as it develops from preschool through adult life (DP. Cantwell, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Aug. 1996, 35(8), 978-987; J. Ellis, et al. *N Eng J Med*, Mar. 1999, 340(10), 780-788; EE. Nolan, et al., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Feb. 2001, 40(2), 241-249).

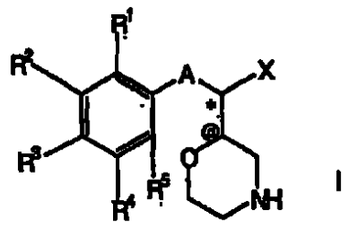
The diagnosis of ADHD is based on clinical evaluation (M. Dulcan, et al. M.,*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Oct. 1997, 36(10 Suppl), 85S-121S; *National Institutes of Health*, 1998). "The essential feature of ADHD is a persistent pattern of inattention and/or hyperactivity-impulsivity that is more frequent and severe than is typically observed in individuals at a comparative level of development" (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994). In order to be diagnosed with ADHD, patients must demonstrate symptoms of ADHD that cause impairment before the age of seven years, and symptoms must have been ongoing

for longer than six months in at least two settings (*e.g.*, school [or work] and home). (See DSM-IV).

Several NRI compounds are known. Atomoxetine, an NRI, is now commercially available (Strattera®, Eli Lilly) and is beginning to be used extensively for the clinical treatment of ADHD in both children and adults. Atomoxetine represents a non-stimulant treatment for ADHD. The number of treated ADHD patients is expected to increase as a result of the introduction of atomoxetine and enhanced educational initiatives. Accordingly, there is an ongoing need for ADHD treatments that provide more efficacy than those treatments currently available.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to compounds of the formula I



I

and pharmaceutically acceptable salts or derivatives thereof, wherein:

A is O or S;

X is aryl, a heterocycle, benzofused bicyclic, -C_1-C_{10}alkyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_5-C_8cycloalkenyl, -$(CH_2)_n$$C_3$-$C_8$ cycloalkyl, fused cycloalkyl, H, SCF_3, hydroxy -C_1-C_8 alkyl, -C_1-C_8alkoxy, -C_1-C_8alkoxyC_1-C_8alkoxy, -$(CH_2)_n$S-C_1-C_8alkyl, -$(CH_2)_n$$SO_2$-$C_1$-$C_8$alkyl; wherein each group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from -C_1-C_8 alkyl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, aryl, heterocycle, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -CON(C_1-C_8alkyl)$_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, -C_1-C_4alkoxy, $-SCF_3$, SO_2, -C_1-C_4alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_4alkylNR'R", NR'R", with the proviso that when X is phenyl, substituted phenyl, C_1-C_4 unsubstituted alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, unsubstituted C_3-C_8 cycloalkyl, or halo-substituted C_3-C_8 cycloalkyl, then * and @ are either (R,S) or (S,R);

R^1-R^6 are independently selected from is H, -C_1-C_8 alkyl, aryl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkenyl, -C_5-C_8 cycloalkenyl, -$(CH_2)_n$$C_3$-$C_8$ cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, -O-aryl, heterocycle, SO_2, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$,

$-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, $-CON(H)C_1$-C_6alkyl, $-CON(C_1$-C_6alkyl$)_2$, hydroxy-C_1-C_6alkyl, $-C_1$-C_4alkoxyC_1-C_6alkyl, $-SCF_3$, $-C_1$-C_6alkyl-SO_2-, $-C_1$-C_4alkyl-S-C_1-C_4alkyl, $-C_1$-C_4alkyl-S-, $-C_1$-C_6alkylNR'R", and NR'R", and when two of the groups R^1-R^5 are attached to the ring can form a benzofused bicyclic ring comprising a phenyl group fused to a 5 or 6 membered carbocyclic ring or a phenyl group fused to a 5 or 6 membered heterocyclic group containing at least one of N, O, or S heteroatom and wherein each of the groups $-C_1$-C_6 alkyl, aryl, $-C_3$-C_6cycloalkyl, $-C_2$-C_6alkenyl, $-C_5$-C_6cycloalkenyl, $-C_1$-C_6 alkoxy, heterocycle may be optionally substituted by one or more of the following groups: aryl, heterocycle, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, $-CON(H)C_1$-C_6alkyl, $-CON(C_1$-C_6alkyl$)_2$, hydroxy $-C_1$-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, C_1-C_6alkyl, $-SCF_3$, $-C_1$-C_6alkylSO_2-, $-C_1$-C_4alkyl-S-C_1 $-C_4$alkyl, $-C_1$-C_4alkyl-S-, $-C_1$-C_4alkylNR'R", and NR'R";

R' and R" are independently C_1-C_6alkyl or H;

n is 1 to 5;

* denotes a first chiral center; and

@ denotes a second chiral center.

An additional aspect of this invention relates to compounds of the formula I wherein R^1 is C_1-C_6alkyl, halogen, OH, -CN, $-SC_1$-C_6alkyl, $-CH_2OC_1$ $-C_6$alkyl, C_3-C_6cycloalkyl, C_1-C_6alkoxy, phenyl, substituted phenyl, or pyridyl.

A further aspect of the invention relates to compounds wherein R^1 is $-C_1$-C_6alkoxy, F, $-C_1$-C_6alkyl, or -CN. Other aspects relate to compounds wherein R^3, R^4, and R^5 are not all substituted at the same time.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein at least two of R^3, R^4, and R^5 are hydrogen.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein R^3, R^4, and R^5 are independently selected from H, F, Cl, and $-OC_1$-C_6alkyl.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein X is a heterocycle.

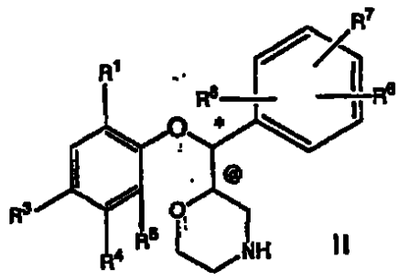
Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein the heterocycle is pyridyl, thiazolyl, pyrazole, oxazole, benzofuran, or dihydrobenzofuran.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein the pyridyl is a 2-pyridyl group.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein R^2 is hydrogen.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein the conformation of both @ and * is S,S.

A further aspect of the invention relates to compounds of the formula II



II

and pharmaceutically acceptable salts or derivatives thereof, wherein:
R^1 and R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, -C_1-C_8 alkyl, aryl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_2-C_8 alkenyl, -C_5-C_8 cycloalkenyl, -$(CH_2)_n$$C_3$-$C_8$ cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, -O-aryl, heterocycle, -SO_2, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -CON(C_1-C_8alkyl)$_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, -C_1-C_4alkoxyC_1-C_8alkyl, -SCF_3, -C_1-C_8alkyl-SO_2, -C_1-C_4alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_4alkylNR'R", and NR'R", and wherein each of the groups -C_1-C_8 alkyl, aryl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_5-C_8cycloalkenyl, -C_1-C_8 alkoxy, aryl, heterocycle may be optionally substituted by one or more of the following groups: -C_1-C_8alkyl, aryl, heterocycle, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -CON(C_1-C_8alkyl)$_2$, hydroxy -C_1-C_8alkyl, -C_1-C_4alkoxyC_1-C_8alkyl, -C_1-C_8alkoxy, -SCF_3, -C_1-C_8alkylSO_2, -C_1-C_4alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_4alkylNR'R", and NR'R";
R' and R" are independently -C_1-C_8alkyl or H;
n is 1 to 5;
R^3 is H or F;
R^4 is H or F, however, when R^3 is F, R^4 is not F;
R^5 is H, halogen, C_1-C_8alkyl, C_1-C_8alkoxy, -S-C_1-C_8alkyl, -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-, -OCF_3, or -SCF_3; and
* denotes a first chiral center; and
@ denotes a second chiral center with the proviso that when R^1 is methyl, -O-methyl, -O-ethyl, Cl and R^5-R^8 is H, then * and @ are either (S,R) or (R,S) and further, when R^1 is --O-methyl and R^5-R^8 are H, -O-methyl, Cl or methyl then * and @ are either (S,R) or R,S).

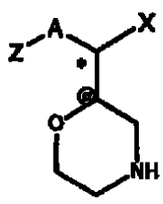
An additional aspect of this invention relates to compounds of the formula I wherein R^1 is C_1-C_8alkyl, halogen, OH, -CN, -SC_1-C_8alkyl, -CH_2OC_1-C_8alkyl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8alkoxy, pyridyl, phenyl, or substituted phenyl.

A further aspect of the invention relates to compounds wherein R^1 is -C_1-C_8alkoxy, F, -C_1-C_8alkyl, or -CN. Other aspects relate to compounds wherein R^3, R^4, and R^5 are not all substituted at the same time.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein at least two of R^3, R^4, and R^5 are hydrogen.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein the conformation of both @ and * is S,S.

A further aspect of the invention relates to compounds of the formula III



III

and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable salts or derivatives thereof, wherein:
A is O;
Z is non-phenyl heteraryl selected from pyridine, furan, thiophene, naphthalene, naphthyridine, pyrazole, pyrazine, pyrimidine, thiazole, oxazole, isoxazole, triazole, tetrazole; or a phenyl ring fused to a heterocycle containing N, O, or S; wherein each of the heteroaryls can be optionally substituted by one or more of the substituents independently selected from heterocycle, -C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_5-C_8cycloalkenyl, -$(CH_2)_nC_3$-C_8 cycloalkyl, -C_3-C_8 fused cycloalkyl , aryl, H, -SCF_3, hydroxy-C_1-C_8 alkyl, -C_1-C_8 alkoxy, -O-aryl, -$(CH_2)_nS$-C_1-C_8alkyl, -C_1-C_8alkyl-SO_2-, -$(CH_2)_nSO_2$-C_1-C_8alkyl, -C_1-C_8alkyl-S-, -C_1-C_4alkylNR'R", or NR'R", wherein any of the previous groups is optionally substituted by one or more substituents independently selected from -C_1-C_8 alkyl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, heterocycle, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -CON(C_1-C_8alkyl)$_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, -SCF_3, -C_1-C_8alkylSO_2-, -C_1-C_8alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_4, alkylNR'R", and NR'R";
X is heterocycle, aryl, C^1-C_8 alkyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_5-C_8cycloalkenyl, benzofused bicyclic, -C_3-C_8 cycloalkyl, -$(CH_2)_nC_3$-C_8 cycloalkyl, -C_3-C_8 fused cycloalkyl, H, -SCF_3, hydroxy-C_1-C_8 alkyl, -C_1-C_8alkoxy, -C_1-C_8alkyl, -$(CH_2)_nS$-C_1-C_8alkyl, -$(CH_2)_nSO_2$-C_1-C_8alkyl, wherein each of the groups is optionally substituted by one or more substituents independently selected from -C_1-C_8 alkyl, C_3 -C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, aryl, heterocycle, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F,

$-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, $-CON(H)C_1$-C_6alkyl, $-CON(C_1$-C_6alkyl$)_2$, hydroxy-C_1-C_6alkyl, $-SCF_3$, $-C_1$-C_6alkylSO_2, $-C_1$-C_4alkyl-S $-C_1$-C_4alkyl, $-C_1$-C_4alkyl-S-, $-C_1$-C_4alkylNR'R", and NR'R";

R' and R" are independently C_1-C_6alkyl or H;

n is 1 to 5;

* denotes a first chiral center; and

❷ denotes a second chiral center.

A further aspect of the invention relates to compounds wherein Z is pyridyl.

Yet a further aspect of the invention relates to compounds wherein the conformation of both ❷ and * is S,S.

Compounds of the invention include the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts, enantiomers and diastereomers:

2-[Phenyl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-vinyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Benzyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-pyridin-4-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(Naphthalen-1-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-pyridin-3-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Phenoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-benzoic acid ethyl ester;
2-[(4'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(2-Ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-pyridin-2-yl-methoxy)-benzonitrile;
2-[(2--Fluorophenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methoxy)-benzonitrile;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[Pyridin-3-yl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;

Claim 7

2-[(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[(1-Oxy-pyridin-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2--Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[(2--Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
2-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl)-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2,6-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine;
2-[1-(2-Ethoxy-phenoxy)-3-methyl-butyl]-morpholine;
2-[(2-Allyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-pyridin-3-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-p-tolyl-pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Isopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(Benzofuran-6-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Isopropoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(Benzofuran-5-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(Phenyl-o-tolyloxy-methyl)-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenol;
2-[Cyclohexyl-(2-ethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Methylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Methanesulfonyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopentyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclohexyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Difluoromethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[[2-(2-Fluoro-ethoxy)-phenoxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(4-Fluoro-2-isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-6-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopropylmethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2,6-Dichloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
Dimethyl-[2-(morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-amine;
2-[[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl)-morpholine;

2-[(2,6-Difluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2,4-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(2-Phenoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
2-(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(2'-Methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(5-Fluoro-4'-methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(5,4'-Difluoro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(2-Phenoxy-pyridin-3-yloxymethyl)-morpholine;
2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-pyrazin-2-yloxymethyl]-morpholine;
2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
2-(Phenoxy-phenyl-methyl)-morpholine;
2-[(4'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(4'-Methyl-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Benzyloxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
[2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol;
2-[(2'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
2-(2'-Methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile;
2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[phenyl(2-propylphenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-ethylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[cyclopropyl(2,4-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-(2,6-difluorophenoxy)-2-phenylethyl]morpholine;
2-[[2-(benzyloxy)phenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-isopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-(2-ethoxyphenoxy)butyl]morpholine;

2-[1-(2-ethoxyphenoxy)-3-methylbutyl]morpholine;
2-[(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(6-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(6-methoxypyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2,3-dihydro-1H-inden-4-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-chloro-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
N,N,N-trimethyl-2-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzenaminium;
2-[[[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromo-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[cyclopropyl(2-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[[2-fluorophenoxy)](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-4,6-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[(2-ethylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[morpholin-2-yl(pyridin-2-yl)methoxy]benzonitrile;
2-[(2-isopropoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-propylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-benzylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[pyridin-2-yl[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2-isopropyl-5-methylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[(2-methylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopentylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[pyridin-2-yl[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[phenyl[(2-propylpyridin-3-yl)oxy]methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]propyl]morpholine;
2-[[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(3-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(3-methylpyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2-isopropoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(4-ethylpyridin-2-yl)(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-ethylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-benzofuran-2-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl]morpholine;

2-[[2-(3-fluoropropyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2,6-dimethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-{1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-3-methylbutyl}morpholine;
2-[[(2-cyclopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-{1-[2-(4-fluorophenoxy)phenoxy]ethyl}morpholine;
2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(biphenyl-2-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[2-(fluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[2-(3-fluoropropoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-(2-cyclohexyl-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl)morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-isopropoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[[(2-methoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-propoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-{(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl}morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-{1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]pentyl}morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[[(2-isopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[(2-isobutylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-isopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

2-[(2-bromo-6-fluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromo-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-methylpropyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropylphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]butyl]morpholine;
2-[[[2-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[[2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[[2-fluoro-6-(trifluoromethoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-phenylethyl]morpholine;
2-[[4-fluoro-2-(methylthio)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(8-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2,2'-[pyrazine-2,3-diylbis(oxymethylene)]dimorpholine;
2-[2-Ethoxy-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine; and
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-3-yl)methyl]morpholine.

Compounds of the invention also include the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts, enantiomers and diastereomers:
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Ethylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-vinyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Benzyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-pyridin-4-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(Naphthalen-1-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-pyridin-3-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Phenoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2S,3S)-2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-benzoic acid ethyl ester;
(S)-2-[((S)-4'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-(2-Ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;

(S)-2-[(R)-(2-Chloro-4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
(2S, 3S)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-2-yl-methoxy)-benzonitrile;
(2S, 3R)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-2-yl-methoxy)-benzonitrile;
(S)-2-[(S)-(2-Fluorophenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(2S, 3R)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methoxy)-benzonitrile;
(2R, 3R)-2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(2S, 3R)-2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-Pyridin-3-yl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(R)-(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[((S)-1-Oxy-pyridin-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2R, 3R)-(2--Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2--Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-[2-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2,6-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine;
(2S,3-*R*)-2-[2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-1-(2-Ethoxy-phenoxy)-3-methyl-butyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Allyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Bromo-pyridin-3-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-p-tolyl-pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Isopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(Benzofuran-6-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Isopropoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(Benzofuran-5-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-((S)-Phenyl-o-tolyloxy-methyl)-morpholine;
(2S,3S)-2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenol;
(S)-2-[(S)-Cyclohexyl-(2-ethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Methylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;

(S)-2-[(S)-(2-Methanesulfonyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopentyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclohexyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Difluoromethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-[2-(2-Fluoro-ethoxy)-phenoxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4-Fluoro-2-isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-6-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopropylmethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2,6-Dichloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Ethoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2S,3S)-Dimethyl-[2-(morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-amine;
(S)-2-[(S)-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2,6-Difluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2,4-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-(2-Phenoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
(R)-2-(5-Fluoro-4'-methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(S)-2-(5-Fluoro-4'-methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(R)-2-(5,4'-Difluoro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(S)-2-(5,4'-Difluoro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(R)-2-(2-Phenoxy-pyridin-3-yloxymethyl)-morpholine;
(S)-2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-pyrazin-2-yloxymethyl]-morpholine;
(S)-2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
(S)-2-((S)-Phenoxy-phenyl-methyl)-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4'-Methyl-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Benzyloxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2S, 3S)- [2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol;
(S)-2-[(S)-(2'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2R, 3R)-2-[(2,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
(2R)-2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
(2R)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;

2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile;
(2S)-2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-phenyl(2-propylphenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[cyclopropyl(2,4-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-(2,6-difluorophenoxy)-2-phenylethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-(benzyloxy)phenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-isopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-(2-ethoxyphenoxy)butyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-(2-ethoxyphenoxy)-3-methylbutyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(R)-(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(6-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(6-methoxypyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(2-bromophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-chloro-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(2-cyclopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
N,N,N-trimethyl-2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzenaminium;
(2S)-2-[(S)-[[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[cyclopropyl(2-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-fluorophenoxy)](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(R)-[2-fluorophenoxy)](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-4,6-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-ethylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(pyridin-2-yl)methoxy]benzonitrile;
(2S)-2-[(S)-(2-isopropoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-propylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-benzylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-pyridin-2-yl[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;

(2S)-2-[(S)-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-methylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopentylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-pyridin-2-yl[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-phenyl[(2-propylpyridin-3-yl)oxy]methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]propyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(3-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(3-methylpyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-isopropoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(4-ethylpyridin-2-yl)(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(4-ethylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-benzofuran-2-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-(3-fluoropropyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(R)-cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2,6-dimethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-3-methylbutyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-cyclopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-[2-(4-fluorophenoxy)phenoxy]ethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-chloro-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(biphenyl-2-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[[2-(fluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,6-difluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-(3-fluoropropoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-2-cyclohexyl-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl]morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-isopropoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-methoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

(2S)-2-[(2-ethoxy-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxy-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-propoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl] morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]pentyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-bromophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-isopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(R)-(2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-isobutylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-isopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-6-fluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl] morpholine;
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-methylpropyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-cyclopropylphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]butyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[[2-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-fluoro-6-(trifluoromethoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-phenylethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[4-fluoro-2-(methylthio)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,6-difluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2R,2'R)-2,2'-[pyrazine-2,3-diylbis(oxymethylene)]dimorpholine;
(S)-2-[2-Ethoxy-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine; and
(2R)-2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-3-yl)methyl]morpholine.

The present invention further relates to a method of treatment of attention deficit hyperactivity disorder, urinary disorders, pain, anxiety, depression, premature ejaculation, or fibromyalgia, which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound as defined in any of formulae I, II, and III.

Accordingly, one aspect of the present invention is directed to a method of selectively inhibiting reuptake of norepinephrine and the compounds used therefor, the method comprising the step of administering a therapeutically effective amount of a compound or composition to an individual, the compound or composition comprising a compound having a pharmacological selectivity of serotonin (KI)/norepinephrine (KI) of at least about 25, preferably at least about 50, and more preferably at least about 200.

Another aspect of the present invention is directed to a method of treating a human suffering from a condition, or preventing the condition, wherein inhibiting reuptake of norepinephrine provides a benefit, the method comprising the step of administering a therapeutically effective amount of a composition comprising a compound having a pharmacological selectivity of serotonin (KI)/norepinephrine (KI) of at least about 25, preferably at least about 50, and more preferably at least about 200.

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of norepinephrine dysfunction, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking or psychomotor retardation; atypical depression (or reactive depression) including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder; disruptive behavior disorder; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia (including social anxiety disorder), obsessive-compulsive disorder and related spectrum disorders, stress disorders including post-traumatic stress disorder, acute stress disorder and chronic stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder; mood disorders associated with schizophrenia; delirium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease

(HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; addictive disorders and withdrawal syndrome, chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to, alcohol, heroin, cocaine, benzodiazepines, psychoactive substances, nicotine, or phenobarbitol) and behavioral addictions such as an addiction to gambling; ocular disorders such as glaucoma and ischemic retinopathy addictive disorders (including those due to alcohol, nicotine, and other psychoactive substances) and withdrawal syndrome, adjustment disorders (including depressed mood, anxiety, mixed anxiety and depressed mood, disturbance of conduct, and mixed disturbance of conduct and mood); age-associated learning and mental disorders (including Alzheimer's disease); anorexia nervosa; apathy; attention-deficit (or other cognitive) disorders due to general medical conditions including attention-deficit disorder (ADD) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and it's recognized sub-types; bulimia nervosa; chronic fatigue syndrome; pain; chronic pain; cyclothymic disorder; depression (including adolescent depression and minor depression); fibromyalgia and other somatoform disorders (including somatization disorder; conversion disorder; pain disorder; hypochondriasis; body dysmorphic disorder; undifferentiated somatoform disorder; and somatoform NOS); incontinence (i.e.; stress incontinence; genuine stress incontinence; and mixed incontinence); urinary disorders; premature ejaculation; inhalation disorders; intoxication disorders (alcohol addiction); mania; migraine headaches; obesity (i.e.; reducing the weight of obese or overweight patients); oppositional defiant disorder; peripheral neuropathy; diabetic neuropathy; post-herpetic neuralgic; premenstrual dysphoric disorder (i.e.; premenstrual syndrome and late luteal phase dysphoric disorder); sleep disorders (such as narcolepsy, insomnia and enuresis); specific developmental disorders; selective serotonin reuptake inhibition (SSRI) "poop out" syndrome (i.e.; wherein a patient who fails to maintain a satisfactory response to SSRI therapy after an initial period of satisfactory response); and TIC disorders (e.g.; Tourette's Disease) in a mammal in need thereof, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of the formulae I, II, or III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition.

Another aspect of the present invention is directed to a preparation of a medicament from a composition comprising a compound having a pharmacological selectivity of serotonin (Ki)/norepinephrine (Ki) of at least about 25, preferably at least about 50, and more preferably at least about 200 to treat or prevent at least one of the aforementioned central nervous system disorders.

This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formulae I, II, or III, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from norepinephrine dysfunction, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking or psychomotor retardation; atypical depression (or reactive depression) including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; bipolar disorders or manic depression, for example, bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder; disruptive behavior disorder;. behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia (including social anxiety disorder), obsessive-compulsive disorder and related spectrum disorders, stress disorders including post-traumatic stress disorder, acute stress disorder and chronic stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders, schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders such as severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders such as acute mania and depression associated with bipolar disorder; mood disorders associated with schizophrenia; delirium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, and other dementias, for example, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; movement disorders such as akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders such as medication-induced movement disorders, for example, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome,

neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; addictive disorders and withdrawal syndrome, chemical dependencies and addictions (e.g., dependencies on, or addictions to, alcohol, heroin, cocaine, benzodiazepines, psychoactive substances, nicotine, or phenobarbitol) and behavioral addictions such as an addiction to gambling; ocular disorders such as glaucoma and ischemic retinopathy addictive disorders (including those due to alcohol, nicotine, and other psychoactive substances) and withdrawal syndrome, adjustment disorders (including depressed mood, anxiety, mixed anxiety and depressed mood, disturbance of conduct, and mixed disturbance of conduct and mood); age-associated learning and mental disorders (including Alzheimer's disease); anorexia nervosa; apathy; attention-deficit (or other cognitive) disorders due to general medical conditions including attention-deficit disorder (ADD) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and it's recognized sub-types; bulimia nervosa; chronic fatigue syndrome; pain; chronic pain; cyclothymic disorder; depression (including adolescent depression and minor depression); fibromyalgia and other somatoform disorders (including somatization disorder; conversion disorder; pain disorder; hypochondriasis; body dysmorphic disorder; undifferentiated somatoform disorder; and somatoform NOS); incontinence (i.e.; stress incontinence; genuine stress incontinence; and mixed incontinence); urinary disorders; premature ejaculation; inhalation disorders; intoxication disorders (alcohol addiction); mania; migraine headaches; obesity (i.e.; reducing the weight of obese or overweight patients); oppositional defiant disorder; peripheral neuropathy; diabetic neuropathy; post-herpetic neuralgic; premenstrual dysphoric disorder (i.e.; premenstrual syndrome and late luteal phase dysphoric disorder); sleep disorders (such as narcolepsy, insomnia and enuresis); specific developmental disorders; selective serotonin reuptake inhibition (SSRI) "poop out" syndrome (i.e.; wherein a patient who fails to maintain a satisfactory response to SSRI therapy after an initial period of satisfactory response); and TIC disorders (e.g.; Tourette's Disease) in a mammal in need of such treatment, including a human, comprising an amount of a compound of the formulae I, II, or III or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that is effective in treating such disorder or condition, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Another specific aspect of this invention relates to the above method wherein the compound of formulae I, II, or III is administered to a human for the treatment of any two or more comorbid disorders or conditions selected from those disorders and conditions referred to in any of the above methods.

For the treatment of ADHD, depression, anxiety, schizophrenia or any of the other disorders and conditions referred to above in the descriptions of the methods and pharmaceutical compositions of this invention, the novel compounds of this invention can be used in conjunction with one or more additional active agents including antidepressants, anti-psychotics or anti-anxiety agents. Examples of classes of

antidepressants that can be used in combination with the active compounds of this invention include norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs), selective serotonin reuptake inhibitors (SRIs), NK-1 receptor antagonists, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), dual serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α-adrenoreceptor antagonists, alpha-2-delta ligands (A2D), and atypical antidepressants.

Another type of agent that can be used in combination with the novel compounds of this invention are nicotinic receptor agonists or antagonists.

SRIs useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include, but are not limited to sertraline (Zoloft®), sertraline metabolite demethylsertraline, fluoxetine (Prozac®), norfluoxetine (fluoxetine desmethyl metabolite), fluvoxamine (Luvox®), paroxetine (Seroxat®, Paxil®) and its alternative formulation, Paxil-CR®, citalopram (Celexa®), citalopram metabolite desmethylcitalopram, escitalopram (Lexapro®), d,l-fenfluramine (Pondimin®), femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, cericlamine, dapoxetine, nefazadone (Serzone®), and trazodone (Desyrel®), or any prodrug thereof or any pharmaceutically acceptable salt of the SRI or the prodrug thereof.

NRIs useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include, but are not limited to, reboxetine (Edronax®) and all isomers of reboxetine, ie., (R/R,S/S,R/S,S/R), desipramine (Norpramin®), maprotiline (Ludiomil®), lofepramine (Gamanil®), mirtazepine (Remeron®), oxaprotiline, fezolamine, atomoxetine (Strattera®) and buproprion (Wellbutrin®), buproprion metabolite hydroxybuproprion, nomifensine (Merital®), viloxazine (Vivalan®), or mianserin (Bolvidon®) or any prodrug thereof or any pharmaceutically acceptable salt of the NRI or the prodrug thereof.

Pharmaceutical agents which inhibit the reuptake of both serotonin and norepinephrine include venlafaxine (Effexor®), venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine (Anafranil®), clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine (Cymbalta®), milnacipran, and imipramine (Tofranil® or Janimine®).

Examples of preferred A2D ligands for use with the present invention are those compounds generally or specifically disclosed in U.S. 4,024,175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin, U.S. 5,563,175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO9931075, particularly 3-(1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO9921824, particularly (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO0190052, WO0128978, particularly (1α,3α,5α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO9817627, WO0076958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, USSN

10/401,060, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, USSN 10/401,060, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, and (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881 WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 and WO0226881, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Suitable CRF antagonists include those compounds described in International Patent Application Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 and WO 94/13677. Suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine.

Suitable NK-1 receptor antagonists include those referred to in World Patent Publication WO 01/77100.

Suitable classes of anti-anxiety agents that can be used in combination with the active compounds of this invention include benzodiazepines and serotonin 1A ($5\text{-}HT_{1A}$) agonists or antagonists, especially $5\text{-}HT_{1A}$ partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam. Suitable $5\text{-}HT_{1A}$ receptor agonists or antagonists include buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone.

Suitable antipsychotic agents include both conventional and atypical antipsychotics.

Conventional antipsychotics are antagonists of dopamine (D_2) receptors. The atypical antipsychotics also have D_2 antagonistic properties but possess different binding kinetics to these receptors and activity at other receptors, particularly $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2C}$ and $5\text{-}HT_{3C}$ (Schmidt B *et al*, Soc. Neurosci. Abstr. 24:2177, 1998).

Examples of dopamine (D4) receptor ligands are described in U.S. 6,548,502, U.S. 5,852,031, U.S. 5,883,094, U.S. 5,889,010 and WO 98/08835.

Examples of nicotinic receptor agonists or antagonists include: varenicline, azaindole-ethylamine derivatives as described in U.S. 5,977,131, and analogs, derivatives, prodrugs, and pharmaceutically acceptable salts of the nicotinic receptor agonists or antagonists and the prodrugs.

A particularly preferred nicotinic receptor agonist is varenicline, 7, 8, 9, 10-tetrahydro-6,10-methano-6H-pyrazino [2,3-h] [3] benzapine (2R, 3R)-2,3-dihydroxybutanedioate, or any pharmaceutical acceptable salt thereof, including any polymorph or any prodrug thereof, or any pharmaceutically acceptable salt of such prodrug. A preferred salt of varenicline is varenicline tartrate. Varenicline is a partial nicotine agonist with affinity for some nicotine receptor subtypes but not others. Synthesis of varenicline tartrate is disclosed in WO 99/35131, U. S. Patent No. 6,410,550, Patent Application Nos. 1997070245, 2002072524, 2002072525, 2002111350, and 2002132824.

The class of atypical antipsychotics includes clozapine (Clozaril®), 8-chloro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepine (US Patent No. 3,539,573); risperidone (Risperdal®), 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperidino]ethyl]-2-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one (US Patent No. 4,804,663); olanzapine (Zyprexa®), 2-methyl-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-10H-thieno[2,3-b][1,5]benzodiazepine (US Patent No. 5,229,382); quetiapine (Seroquel®), 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]thiazepin-11-yl-1-piperazinyl)ethoxy]ethanol (US Patent No. 4,879,288); aripiprazole (Abilify®), 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy]-3,4-dihydro carbostyril and 7-[4-[4-(2,3-dichlorophenyl)-1-piperazinyl]-butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone (US Patent Nos. 4,734,416 and 5,006,528); sertindole, 1-[2-[4-[5-chloro-1-(4-fluorophenyl)-1H-indol-3-yl]-1-piperidinyl]ethyl]imidazolidin-2-one (US Patent No. 4,710,500); amisulpride (US Patent No. 4,410,822); ziprasidone (Geodon®) 5-[2-[4-(1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-3-yl]ethyl]-6-chloroindolin-2-one hydrochloride hydrate (US Patent No. 4,831,031); and asenapine trans-5-chloro-2-methyl-2,3,3a,12b-tetrahydro-1H-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pyrrole (US Patent Nos. 4,145,434 and 5,763,476).

This invention also relates to a method of treating a disorder or condition selected from addictive disorders (including those due to alcohol, nicotine, and other psychoactive substances) and withdrawal syndrome, adjustment disorders (including depressed mood, anxiety, mixed anxiety and depressed mood, disturbance of conduct, and mixed disturbance of conduct and mood); age-associated learning and mental disorders (including Alzheimer's disease); anorexia nervosa; apathy; attention-deficit (or other cognitive) disorders due to general medical conditions including attention-deficit disorder (ADD) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and it's recognized sub-types; bulimia nervosa; chronic fatigue syndrome; pain; chronic pain; cyclothymic disorder; depression (including adolescent depression and minor depression); fibromyalgia and other somatoform disorders (including somatization disorder; conversion disorder; pain disorder; hypochondriasis; body dysmorphic disorder; undifferentiated somatoform disorder; and somatoform NOS); incontinence (i.e.; stress incontinence; genuine stress incontinence; and mixed incontinence); urinary disorders; premature ejaculation; inhalation disorders; intoxication disorders (alcohol addiction); mania; migraine headaches; obesity (i.e.; reducing the weight of obese or overweight patients); oppositional defiant disorder; peripheral neuropathy; diabetic neuropathy; post-herpetic neuralgia; premenstrual dysphoric disorder (i.e.; premenstrual syndrome and late luteal phase dysphoric disorder); sleep disorders (such as narcolepsy, insomnia and enuresis); specific developmental disorders; selective serotonin reuptake inhibition (SSRI) "poop out" syndrome (i.e.; wherein a patient who fails to maintain a satisfactory response to SSRI therapy after an initial period of satisfactory response); and TIC disorders (e.g.; Tourette's Disease)in a mammal in need of such treatment, including a human, comprising administering to said mammal:

(a) a compound of the formulae I, II, or III or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(b) another pharmaceutically active compound that is an anti-depressant, anti-psychotic or anti-anxiety agent, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein the active compounds "a" and "b" are present in amounts that render the combination effective in treating such disorder or condition.

Another more specific aspect of this invention relates to the above method wherein the compounds of formulae I, II, or III and the additional pharmaceutical agent includes an antidepressant, anti-anxiety agent, or anti- psychotic are administered to a human for the treatment of any two or more comorbid disorders or conditions selected from those disorders and conditions referred to in any of the above methods.

This invention also relates to a pharmaceutical composition for treating a disorder or condition selected from addictive disorders (including those due to alcohol, nicotine, and other psychoactive substances) and withdrawal syndrome, adjustment disorders (including depressed mood, anxiety, mixed anxiety and depressed mood, disturbance of conduct, and mixed disturbance of conduct and mood); age-associated learning and mental disorders (including Alzheimer's disease); anorexia nervosa; apathy; attention-deficit (or other cognitive) disorders due to general medical conditions including attention-deficit disorder (ADD) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and it's recognized sub-types; bulimia nervosa; chronic fatigue syndrome; pain; chronic pain; cyclothymic - disorder; depression (including adolescent depression and minor depression); fibromyalgia and other somatoform disorders (including somatization disorder; conversion disorder; pain disorder; hypochondriasis; body dysmorphic disorder; undifferentiated somatoform disorder; and somatoform NOS); incontinence (i.e.; stress incontinence; genuine stress incontinence; and mixed incontinence); urinary disorders; premature ejaculation; inhalation disorders; intoxication disorders (alcohol addiction); mania; migraine headaches; obesity (i.e.; reducing the weight of obese or overweight patients); oppositional defiant disorder; peripheral neuropathy; diabetic neuropathy; post-herpetic neuralgia; premenstrual dysphoric disorder (i.e.; premenstrual syndrome and late luteal phase dysphoric disorder); sleep disorders (such as narcolepsy, insomnia and enuresis); specific developmental disorders; selective serotonin reuptake inhibition (SSRI) "poop out" syndrome (i.e.; wherein a patient who fails to maintain a satisfactory response to SSRI therapy after an initial period of satisfactory response); and TIC disorders (e.g.; Tourette's Disease)In a mammal in need of such treatment, including a human, comprising:

(a) a compound of the formulae I, II, or III or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(b) another pharmaceutically active compound including an antidepressant or anti-anxiety agent, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

(c) a pharmaceutically acceptable carrier;

wherein the active compounds "a" and "b" are present in amounts that render the composition effective in treating such disorder or condition.

Another aspect of the present invention is directed to use of a composition comprising a compound of formula I, II, or III having a pharmacological selectivity of serotonin (Ki)/norepinephrine (Ki) of at least about 25, preferably at least about 50, and more preferably at least about 200, in a manufacture of a medicament to treat or prevent at least one of the aforementioned central nervous system disorders.

This invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound of the formulae I, II, or III or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Compounds of formulae I, II, or III may contain chiral centers and therefore may exist in different enantiomeric and diastereomeric forms. This invention relates to all optical isomers and all stereoisomers of compounds of the formulae I, II, or III, both as racemic mixtures and as individual enantiomers and diastereoisomers of such compounds, and mixtures thereof, and to all pharmaceutical compositions and methods of treatment defined above that contain or employ them, respectively. Individual isomers can be obtained by known methods, such as classical resolution, stereo-selective reaction, or chromatographic separation in the preparation of the final product or its intermediate. Individual enantiomers of the compounds of formulae I, II, or III may have advantages, as compared with the racemic mixtures of these compounds, in the treatment of various disorders or conditions.

When two chiral centers exist in one molecule, there are four possible stereoisomers: (R,R), (S,S), (R,S), and (S,R). Of these, (R,R) and (S,S) are an example of a pair of enantiomers (mirror images of each other), which typically share chemical properties and melting points just like any other enantiomeric pair. The mirror images of (R,R) and (S,S) are not, however, superimposable on (R,S) and (S,R). This relationship is called diastereoisomeric, and the (S,S) molecule is a diastereoisomer of the (R,S) molecule, whereas the (R,R) molecule is a diastereoisomer of the (S,R) molecule.

In so far as the compounds of formulae I, II, or III of this invention are basic compounds, they are all capable of forming a wide variety of different salts with various inorganic and organic acids. Although such salts must be pharmaceutically acceptable for administration to animals, it is often desirable in practice to initially isolate the base compound from the reaction mixture as a pharmaceutically unacceptable salt and then simply convert to the free base compound by treatment with an alkaline reagent and thereafter convert the free base to a pharmaceutically acceptable acid addition salt. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent or in a suitable organic solvent, such as methanol

or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the desired solid salt is readily obtained. The acids which are used to prepare the pharmaceutically acceptable acid addition salts of the aforementioned base compounds of this invention are those which form non-toxic acid addition salts, i.e., salts containing pharmaceutically acceptable anions, such as the hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, nitrate, sulfate or bisulfate, phosphate or acid phosphate, acetate, lactate, citrate or acid citrate, tartrate or bi-tartrate, succinate, maleate, fumarate, gluconate, saccharate, benzoate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and pamoate (i.e., 1,1'-*methylene-bis-(2-hydroxy-3-naphthoate)) salts*.

The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formulae I, II, or III, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H, ^{18}F, ^{11}C and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays and others such as ^{11}C and ^{18}F are useful for imaging studies i.e., PET, MRI, etc. Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased *in vivo* half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formulae I, II, or III of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. Examples of "alkyl" groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, iso- sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, 3-ethylbutyl, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, norbornyl, and the like.

The term "aryl" includes substituted or unsubstituted groups, including 5- and 6-membered single-ring aromatic groups that may include from zero to four heteroatoms, for example, benzene, phenyl, pyrrole, furan, thiophene, thiazole, isothiazole, imidazole, triazole, tetrazole, pyrazole, oxazole, isooxazole, pyridine, pyrazine, pyridazine, and

pyrimidine, and the like. Furthermore, the term "aryl" includes multicyclic aryl groups, e.g., tricyclic, bicyclic, e.g., naphthalene, benzoxazole, benzodioxazole, benzothiazole, benzoimidazole, benzothiophene, methylenedioxyphenyl, quinoline, isoquinoline, napthridine, indole, benzofuran, purine, benzofuran, deazapurine, or indolizine. Aryl groups may be substituted with, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamide, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

Those aryl groups having heteroatoms in the ring structure may also be referred to as "aryl heterocycles", "heterocycles," "heteroaryls" or "heteroaromatics". The aromatic ring can be substituted at one or more ring positions with such substituents as described above, as for example, halogen, hydroxyl, alkyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylalkyl aminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, arylalkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. Aryl groups can also be fused or bridged with alicyclic or heterocyclic rings which are not aromatic so as to form a polycycle (e.g., tetralin). In an aspect, the heteroaromatic group is 2- or 3- thienyl, 2- or 3-furanyl, 2- or 3-pyrrolyl, 2-, 3-, or 4-pyridinyl, 2-pyrazinyl, 2-, 4-, or 5-pyrimidinyl, 3- or 4-pyridazinyl, or 2-, 3-, 4-, 5, 6, or 7-indolyl.

The term "phenyl" includes aromatic rings of six carbons. Phenyl may be unsubstituted (or substituted with hydrogen) or substituted at one or more positions with a substituent such as, but not limited to, alkyl, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylalkyl aminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, arylalkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including

alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety. The term "aryl" is intended to include both substituted and unsubstituted phenyl groups.

The term "aryloxy" or "-O-aryl" includes substituted and unsubstituted aryl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of aryloxy groups include phenoxy and benzoxy.

The term "alkoxy" includes substituted and unsubstituted alkyl, alkenyl, and alkynyl groups covalently linked to an oxygen atom. Examples of alkoxy groups include methoxy, ethoxy, isopropoxy, propoxy, butoxy, and pentoxy groups. Examples of substituted alkoxy groups include halogenated alkoxy groups. The alkoxy groups can be substituted with groups such as alkenyl, alkynyl, halogen, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxyearbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamido, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moieties. Examples of halogen substituted alkoxy groups include, but are not limited to, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, trichloromethoxy, etc The term "heteroaryl" as used herein, unless otherwise indicated, includes monocyclic aromatic heterocycles containing five to seven ring members, of which from 1 to 4 can be heteroatoms selected, independently, from N, S and O, and bicyclic aromatic heterocycles containing from six to 10 ring members, of which from 1 to 4 can be heteroatoms selected, independently, from N, S and O.

The term "heterocycle", as used herein, unless otherwise indicated, includes substituted or unsubstituted 4, 5 or 6 membered ring containing at least one N, O, or S heteroatom which includes both aromatic and non-aromatic ring systems and includes fusion to a 5 or 6 membered aromatic, heteroaromatic, non-aromatic carbocycle, or non-aromatic heterocycle. Examples of heterocycles include, but are not limited to furan, tetrahydrofuran, thiophene, pyrrole, pyrrolidine, oxazole, thiazole, imidazole, pyrazole, isoxazole, isothiazole, triazole, tetrazole, pyran, pyridine, piperidine, morpholine, pyridazaine, pyrimidine, pyrazine, piperazine, and the fused bicyclic heterocycles: indolizine, indole, isoindole, indoline, benzofuran, benzothiophene, indazole, benzimidazole, benzthiazole, quinoline, isoquinoline, quinazoline, azetidine, oxetane, and ethylenedioxy benzene.

The term "alkenyl" includes unsaturated aliphatic groups analogous in length and possible substitution to the alkyls described above, but that contain at least one double bond. For example, the term "alkenyl" includes straight-chain alkenyl groups (e.g., ethylenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, decenyl, etc.), branched-chain alkenyl groups, cycloalkenyl (alicyclic) groups (cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cycloheptenyl, cyclooctenyl), alkyl or alkenyl substituted cycloalkenyl groups, and cycloalkyl or cycloalkenyl substituted alkenyl groups. The term alkenyl further includes alkenyl groups, which include oxygen, nitrogen, sulfur or phosphorous atoms replacing one or more carbons of the hydrocarbon backbone. In certain aspects, a straight chain or branched chain alkenyl group has 6 or fewer carbon atoms in its backbone (e.g., C_2-C_6 for straight chain, C_3-C_6 for branched chain). Likewise, cycloalkenyl groups may have from 3-8 carbon atoms in their ring structure, and more preferably have 5 or 6 carbons in the ring structure. The term C_2-C_6 includes alkenyl groups containing 2 to 6 carbon atoms.

Moreover, the term alkenyl includes both "unsubstituted alkenyls" and "substituted alkenyls", the latter of which refers to alkenyl moieties having substituents replacing a hydrogen on one or more carbons of the hydrocarbon backbone. Such substituents can include, for example, alkyl groups, alkynyl groups, halogens, hydroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylate, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, dialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphate, phosphonato, phosphinato, cyano, amino (including alkyl amino, dialkylamino, arylamino, diarylamino, and alkylarylamino), acylamino (including alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl and ureido), amidino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylate, sulfates, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamide, nitro, trifluoromethyl, cyano, azido, heterocyclyl, alkylaryl, or an aromatic or heteroaromatic moiety.

The term "one or more substituents", as used herein, refers to a number of substituents that equals from one to the maximum number of substituents possible based on the number of available bonding sites.

The terms "halo" and "halogen", as used herein, unless otherwise indicated, include, fluoro, chloro, bromo and iodo.

It will be noted that the structure of some of the compounds of this invention includes asymmetric carbon atoms. It is to be understood accordingly that the isomers arising from such asymmetry (e.g., all enantiomers and diastereomers) are included within the scope of this invention, unless indicated otherwise. Such isomers can be obtained in substantially pure form by classical separation techniques and by stereochemically controlled synthesis. Furthermore, the structures and other compounds and moieties discussed in this application also include all tautomers thereof.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the

progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or preventing one or more symptoms of such condition or disorder.

The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above. The term "treatment" also includes the diminishment or alleviation of at least one symptom associated or caused by the disorder being treated. For example, treatment can be diminishment of several symptoms of a disorder or complete eradication of a disorder.

The compounds of formulae I, II, or III and their pharmaceutically acceptable salts are also referred to herein, collectively, as the "novel compounds of this invention" and the "active compounds of this invention".

Additional benefits and features of the present invention will become apparent to those skilled in the art from a review of the following detailed description, taken in conjunction with the example and the appended claims. It should be noted, however, that while the invention is susceptible of aspects in various forms, described hereafter are specific preferred aspects of the invention with the understanding that the present disclosure is intended as illustrative, and is not intended to limit the invention to the specific aspects described herein.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

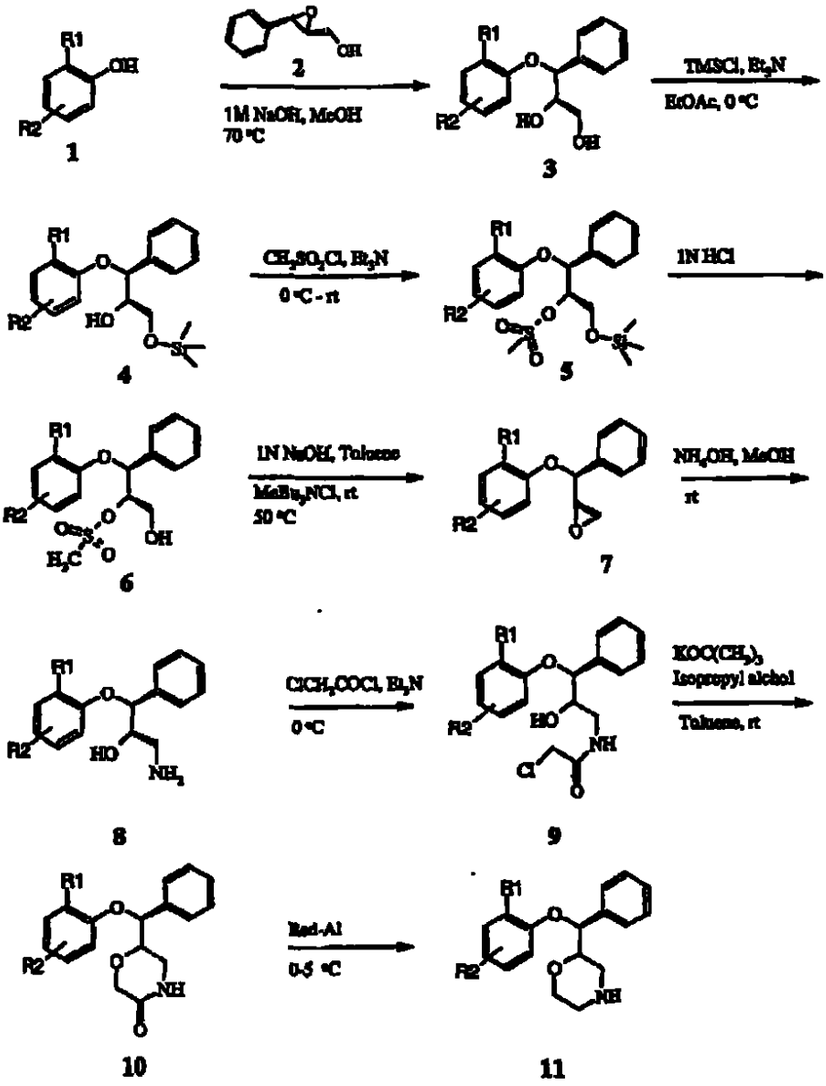
The compounds of formulae I, II, or III of the present invention may be prepared as described in the following reaction schemes. Unless otherwise indicated, R^1-R^8 in the reaction schemes and discussion that follow, are as defined above.

Unless otherwise provided herein:

TMS = Chlorotrimethylsilane;
Red-Al = sodium bis(2-methoxy) aluminum;
IBX = 1,2-Benziodoxol-3(1H)-one, 1-hydroxy, 1-oxide;
DIAD = Diisopropyl azodicarboxylate;
BOC = butyloxy carbonyl;
TFA = trifluoroacetic acid; and
DPPP = 1,3-bis-diphenylphosphino propane.

Scheme A:

General procedure for the synthesis of morpholine derivatives starting from benzyl glycidol (General Procedure A).



General procedure for the preparation of morpholine derivatives (Scheme A)

Preparation of Diol 3

To a 1 M sodium hydroxide solution, the appropriate phenol (1.05 equiv) was added and stirred at room temperature for 30 min. Then (2R, 3R)-3

-phenylglycidol 2 (1.0 equiv) was added in one portion and the reaction mixture was heated at 70 °C for 2 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and the product was extracted with ether. The combined organic extract was washed with 1M sodium hydroxide solution, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel to afford the pure diol.

Preparation of mesylate 6

To a solution of diol 3 in ethyl acetate, triethylamine (excess) was added. The mixture was cooled to 0 °C, then chlorotrimethylsilane (1.0 equiv) in ethyl acetate was added dropwise over 30 min. After 1 h, if TLC analysis indicated that a small amount of starting diol was left, an additional amount of chlorotrimethylsilane (0.26 mL, 1.83 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at 0 °C for 45 min. When TLC analysis indicated diol 3 had converted to TMS derivative 4, triethylamine (1.0 equiv) was added to the reaction mixture followed by methanesulfonyl chloride (1.1 equiv which was added dropwise). The reaction mixture was allowed to attain room temperature and stirred for 12 h. When TLC analysis indicated TMS derivative 4 was converted to 5, 1 M hydrochloric acid solution was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was diluted with water and the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extract was washed with aqueous sodium bicarbonate solution, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to give the mesylate 6 as a colorless liquid

Preparation of epoxide 7

To a solution of mesylate 6 in toluene, 1M sodium hydroxide solution (3 equiv of base) and methyltributylammonium chloride (75 wt % in water) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 48 h and at 50 °C for 18 h. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with toluene. The combined organic extract was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel to give the epoxide 7.

Preparation of aminoalcohol 8

To a concentrated ammonium hydroxide solution, an equal volume of methanol was added. A solution of epoxide 7 in methanol was added drop-wise over 3 h. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. The product was extracted with dichloromethane. The combined organic extract was washed with brine, dried over

anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure. Purification on a silica gel column gave compound 8.

Preparation of chloroacetamide 9

To a mixture of aminoalcohol 6 and triethylamine (1.5 equiv) in THF, a solution of chloroacetyl chloride (1 equiv) in THF was added dropwise. After stirring for 1.5 h, the solvent and volatiles were removed under reduced pressure, the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure to give chloroacetamide 9.

Preparation of morpholinone 10

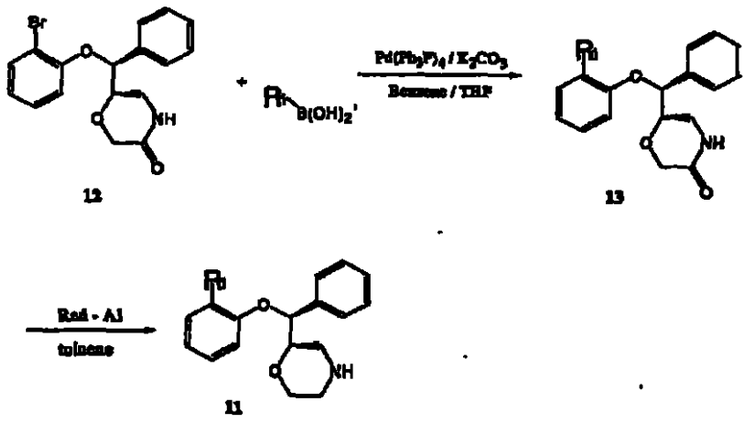
Chloroacetamide 9 was dissolved in a mixture of isopropyl alcohol and toluene. A solution of potassium *tert*-butoxide (4 equiv) in isopropyl alcohol was added dropwise under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h. The pH of the mixture was adjusted to 6.5 by adding 2 M HCl solution and volatiles were removed under reduced pressure. The residue was partitioned between toluene and water. The aqueous layer was extracted with toluene. The combined organic extract was washed with sodium bicarbonate solution, brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the product was triturated with a mixture of ethyl acetate and hexane to give morpholinone 10 typically as a white solid.

Preparation of 11

To a solution of morpholinone 10 in toluene, Red-Al (75% solution in toluene) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ice temperature for 3 h. Excess Red-Al was destroyed by drop-wise addition of 2 M NaOH solution. The layers were separated and the aqueous layer was diluted with water and extracted with toluene. The combined organic extract was washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel (ethyl acetate: methanol) to give morpholine compound 11 typically as a colorless liquid.

Scheme B

Palladium coupling of Bromo derivative (General Procedure B).



12 13

11

Preparation of morpholinone 13:

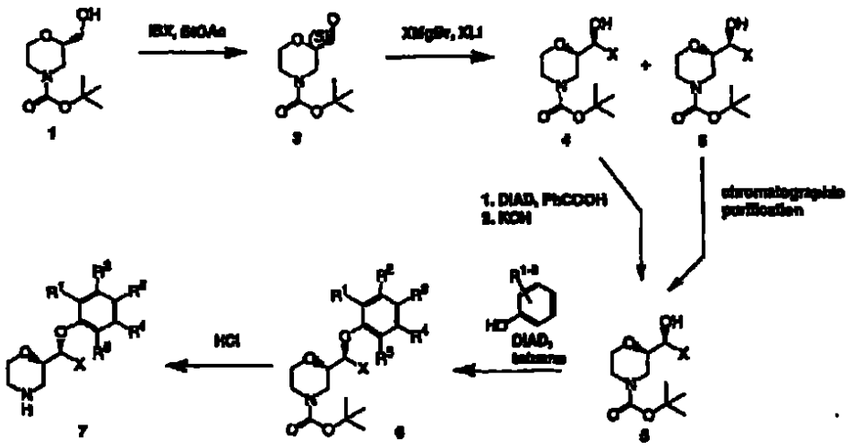
To a solution of arylbromide 12 in benzene was added tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) and potassium carbonate. Then a solution of the appropriate boronic acid in THF was added. The reaction mixture was heated to reflux (80 °C) for 16 h and then cooled to room temperature, diluted with toluene and washed with water and brine. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified on a column of silica gel (EtOAc/ Hexane) to give morpholinone compound 13.

Preparation of morpholine compound 11

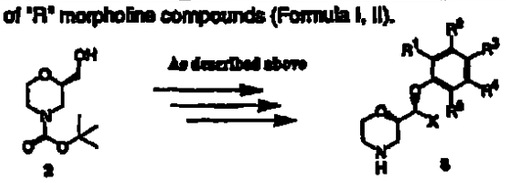
The reduction of the morpholinone to the morpholine was carried out as described in General Procedure A.

Scheme C: General procedure for the preparation of morpholine compound 7 starting from morpholine alcohols 1 or 2 (General Procedure C).

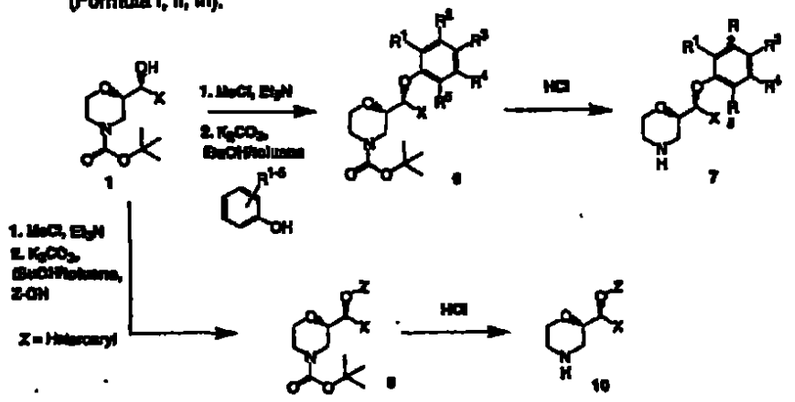
Synthesis of "S" morpholine compounds (Formula I, II).



Synthesis of "R" morpholine compounds (Formula I, II).

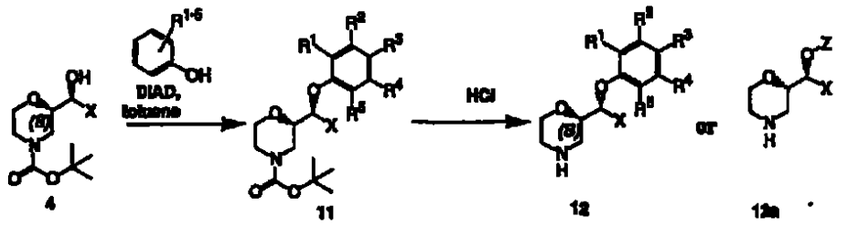


Alternative general route for the preparation of morpholine compounds (Formula I, II, III).

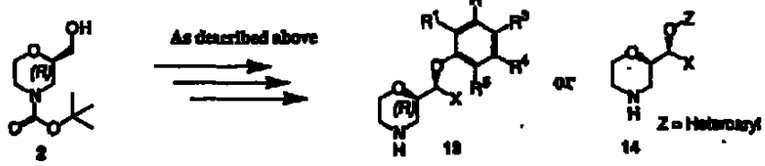


Scheme C, continued

Synthesis of "2-*S*, 3-*R*" morpholine compounds (Formula I, II).



Synthesis of "2-*R*, 3-*S*" morpholine compounds (Formula I, II)



General procedure for the synthesis of (2-*S*, 3-*S*)-, (2-*R*, 3-*R*)-morpholine compounds (Formula I, II, or III) and (2-*S*, 3-*R*)-, (2-*R*, 3-*S*)-morpholine compounds (Formula I, II, or III).

Oxidation of *N*-BOC-morpholine alcohol

The appropriate *S* or *R* chiral morpholine alcohol (1, or 2) was dissolved in a suitable amount of EtOAc (0.2M) in a round-bottom flask fitted with a reflux condenser and a magnetic stirbar, and this solution was gently refluxed with IBX (2.0 equiv) for 3 hours with stirring. The reaction mixture was cooled to room temperature, diluted with hexanes (40% by volume) and filtered through a medium porosity frit filter. The collected solid was washed twice with a 1:1 mixture of EtOAc and hexanes and the combined filtrates were concentrated to afford a colorless oil which was used in the next reaction without further purification. See Org Lett, 2002, 3002. The crude NMR shows CHO peak and a trace (<3%) of iodobenzoic acid. The aldehyde thus obtained gives a good result in the subsequent alkylation reaction. The aldehyde product 3 is somewhat unstable and should be used shortly after its preparation.

Alkylation of the *N*-BOC-morpholine aldehyde

The crude aldehyde (3) from the previous step was dissolved in anhydrous THF (0.6M) in a dry flask under an inert atmosphere and the resulting solution was cooled to -40 C. A solution of the appropriate alkyllithium or Grignard reagent (1.5-3.0 equiv.) in THF or diethylether was added dropwise over 15 minutes via syringe while vigorously stirring the reaction mixture. When the addition was complete, the cooling was removed, and the

reaction was allowed to come to ambient temperature. After stirring for 4 hours at this temperature, the reaction was judged complete (by TLC analysis, EtOAC in hexanes as the eluent) and was poured into a beaker containing sat. aq. NH4Cl and ice. The resulting mixture was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with sat. aq. NaCl and concentrated to dryness. The resulting crude oil was adorbed onto silica gel and purified by column chromatography (silica, Biotage prepack, EtOAc in hexanes) to afford the products 4 and 5 as a colorless oil (60-75% overall yield for two steps from the starting *N*-BOC-morpholine alcohol 1 or 2). HNMR and MS analysis were consistent with product.

Inversion of the secondary alcohol:

This procedure was applied to invert the stereochemistry of an undesired alcohol (e.g. 4) to the desired alcohol (e.g. 5) during the synthesis of (2-*S*, 3-*S*)- and (2-*R*, 3-*R*)-morpholine derivatives such as 7, 8, or 10. This procedure was also applied to convert the undesired (e.g. 5) to the desired alcohol (e.g. 4) during the synthesis of (2-*S*, 3-*R*)- and (2-*R*, 3-*S*)-morpholine derivatives such as 12, 12a , 13, or 14. Hence, alcohols 4 and 5 could be interconverted, thus making the synthetic route applicable to any of the four possible stereoisomers

Benzoate formation

The starting alcohol (5), triphenylphosphine (3.0 equiv.), and the starting phenol (5.0 equiv.) were dissolved in toluene (0.4 M) in a round-bottom flask fitted with a magnetic stirbar and septa, and the mixture was cooled to 0 C and stirred for 10 minutes at this temperature. DIAD (2.9 equiv) was added dropwise over 10 minutes at 0 C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 24-48 hours. Reaction progress was monitored by TLC (40% EtOAc in hexanes as an eluent) and MS. Upon completion of the reaction, the solvent was removed in vacuo, affording an oil which was dissolved in dichloromethane (0.1 M). This solution was transferred to a separatory funnel and washed twice with 1M aq. KOH solution. The organic phase was dried over Na_2SO_4, concentrated to dryness, adsorbed onto silica gel, and subjected to column chromatography (Silica, Biotage prepack, EtOAc in hexanes) to afford the product benzoate, typically as a foamy semi-solid in 95-99% yield. HNMR and MS analysis were consistent with product.

Benzoate cleavage

The starting benzoate from was dissolved in MeOH (0.1 M) and NaOH (10 equiv, 5% aq. solution) was added. The reaction mixture was warmed to 60°C and stirred at that temperature for 0.5hr. The MeOH was removed in vacuo and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4 times). The combined organic layers were dried over

Na_2SO_4 and concentrated to afford an oil which was purified by column chromatography (silica, Biotage prepack, EtOAc/Hex) to afford the desired alcohol 5 in good to excellent yield. HNMR and MS analysis were consistent with product.

Ether formation via Mitsunobu reaction

The starting alcohol (5) triphenylphosphine (2.0 equiv.), and the starting phenol (5.0 equiv.) were dissolved in toluene (0.4 M) in a round-bottom flask fitted with a magnetic stirbar and septa and the mixture was cooled to 0 C and stirred for 10 minutes at this temperature. In some cases, some phenol or alcohol remained undissolved and a small amount (5-10% of the total solvent volume) of THF was added to aid with solubility. DIAD (1.9 equiv) was added dropwise over 10 minutes at 0 C. The reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 24-48 hours. Reaction progress was monitored by TLC (EtOAc in hexanes as an eluent) and MS. Upon completion of the reaction, the solvent was removed in vacuo, affording an oil which was dissolved in dichloromethane (0.1 M). This solution was transferred to a separatory funnel and washed twice with a 1M aq. KOH solution. The organic phase was dried over Na_2SO_4, concentrated to dryness, adsorbed onto silica gel, and subjected to column chromatography (Silica, Biotage prepack, 10 to 25% EtOAc in hexanes) to afford the product 6 as a solid or a foam in moderate yield.

Removal of the BOC group

The starting material 6 was dissolved in a very minimum of dioxane in a round-bottom flask fitted with a magnetic stirbar and this was cooled to 0 C. A solution of HCl (4.0 equiv, 4.0 M in dioxane) was added dropwise via syringe and the reaction was stirred for 0.5 h during which time, the reaction was allowed to warm to room temperature. Stirring was continued for an additional 0.5 hours if necessary. When all starting material was consumed (as judged by TLC using EtOAc in hexanes), the reaction was concentrated to dryness in vacuo and taken up in a minimum of a 5% (v/v)HOAc solution in MeOH. This solution was loaded onto an ion exchange column (Varian SCX) and purified using MeOH and eluting with 1M NH_3 in MeOH) to give the product amine 7 or 8 (as the free amine) as a colorless solid or oil which was pure by NMR and HPLC.

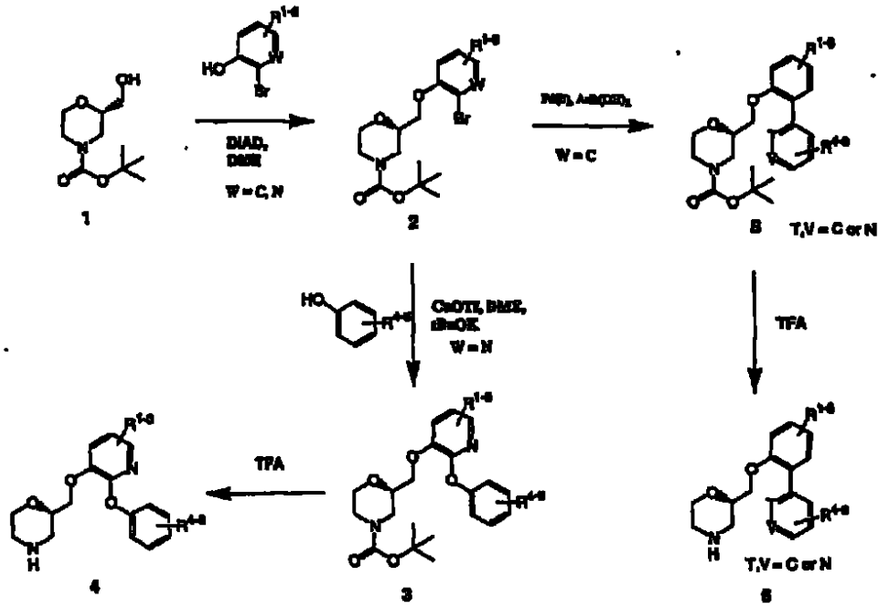
Formation of the fumaric acid salt

The free amine was dissolved in a minimum of isopropanol in an appropriately sized round-bottom flask fitted with a magnetic stirbar. A solution of fumaric acid (0.96 equiv, 0.205 M in isopropanol) was added and the reaction mixture was vigorously stirred for 15 minutes. A portion of the solvent (30-40%) was allowed to evaporate under a stream of nitrogen to afford a solid or a gummy solid. The remainder of the solvent was removed in vacuo and MeCN (0.1M) was added. The resulting reaction mixture was vigorously

stirred for several hours during which time a white solid forms. The reaction mixture was heated until all of the solid dissolved and was allowed to (slowly) cool over 1 h to ambient temperature in an oil bath. The reaction mixture was filtered through filter paper and the product crystals (or amorphous solid) were collected and dried under vacuum.

Ether formation via mesylate displacement (alternative procedure to Mitsunobu reaction) The starting alcohol 6 was dissolved in CH_2Cl_2 (0.4M) and Et_3N (1.3 equiv) was added. The reaction mixture was cooled to 0°C and methanesulfonyl chloride (1.2 equiv) was added dropwise. The mixture was stirred at 0°C for 2hr. The reaction was quenched by the addition of satd. aq. NH4Cl, diluted with an additional volume of CH_2Cl_2 and poured into a separatory funnel. 1.5M aq. HCl was used to wash the organic layer for 2 times. The organic phase was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated in vacuo to afford the product mesylate which was used in the next step without additional purification. This material was dissolved in a suitable solvent such as acetonitrile or toluene and K_2CO_3 (3.0 equiv) was added along with the appropriate phenol (1.3 equiv). The reaction mixture was heated to near the reflux point of the solvent either in a microwave reactor or on an oil bath. After heating for 12-60 hours, the reaction mixture was filtered and concentrated to afford a gummy residue which was purified by flash column chromatography to afford the desired ether product 8 or 9 in moderate yield.

Scheme D: Alternate procedure for the synthesis of biaryl and pyridyl-substituted morpholine derivatives (Formula III). General Procedure D.



Etherification via Mitsunobu reaction

To a stirring mixture at room temperature of either (R) or (S)-2-hydroxymethyl -morpholine-4-carboxylic acid, *tert*-butyl ester (1), the appropriate phenol (e.g. 2-bromophenol, 2-bromo-3-pyridinol, or a substituted analog), and triphenylphosphine, in DME was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate. The solution was stirred and heated at 40°C for 24 h, concentrated (to remove most of the DME), then suspended into diethyl ether. The solid that formed was filtered. The filtrate was concentrated and chromatographed (MPLC, silica gel, EtOAc in dichloromethane) to give the product (2), typically as a yellow or colorless oil.

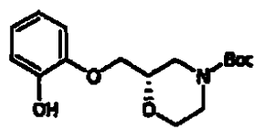
Diaryl ether formation

To a stirred solution of the aryl bromide 2 and the appropriate phenol in DME was added potassium *tert*-butoxide and Copper (I) triflate benzene complex. The mixture was stirred and heated to 100°C for 24 hours. The reaction was then concentrated (to remove most of the DME), and suspended into diethyl ether and water. This mixture was filtered through a pad of Celite and the pad was washed with additional diethyl ether. The layers were separated and the organic layer was washed with 2 N NaOH (2 x), sat. KH_2PO_4, and brine solutions. The organic extract was dried with Na_2SO_4, filtered, concentrated and chromatographed (MPLC, silica gel, EtOAc in hexanes) to give the product (3), typically as a thin oil.

Formation of fumarate salt.

A solution of the BOC-protected morpholine derivative 3 in of CH_2Cl_2 was treated with 2 mL of trifluoroacetic acid. The solution was stirred at room temperature under N_2 for 3 h, concentrated then partitioned between CH_2Cl_2 and 10% aq. NH_4OH solution. The layers were separated and the organic extract was dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The sample was converted to the fumaric acid salt in 2-propanol from which it crystallized to give the product 4 as its fumarate salt (white solid).

Additional debenzylation and alternate etherification for diphenyl ether formation without pyridine ring: (W=C)



Additional debenzylation reaction: To a solution of (S)-2-(2-benzyloxy-phenoxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid, *tert*-butyl ester (obtained as above, General Procedure D) in ethanol was treated with 10% Pd/C. The room temperature sample was hydrogenated at balloon pressure for 2 h, filtered then concentrated. The sample was dissolved into

EtOAc, washed with sat. KH_2PO_4 and brine solutions, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to give (S)-2-(2-hydroxy-phenoxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid, tert-butyl ester as a light yellow oil.

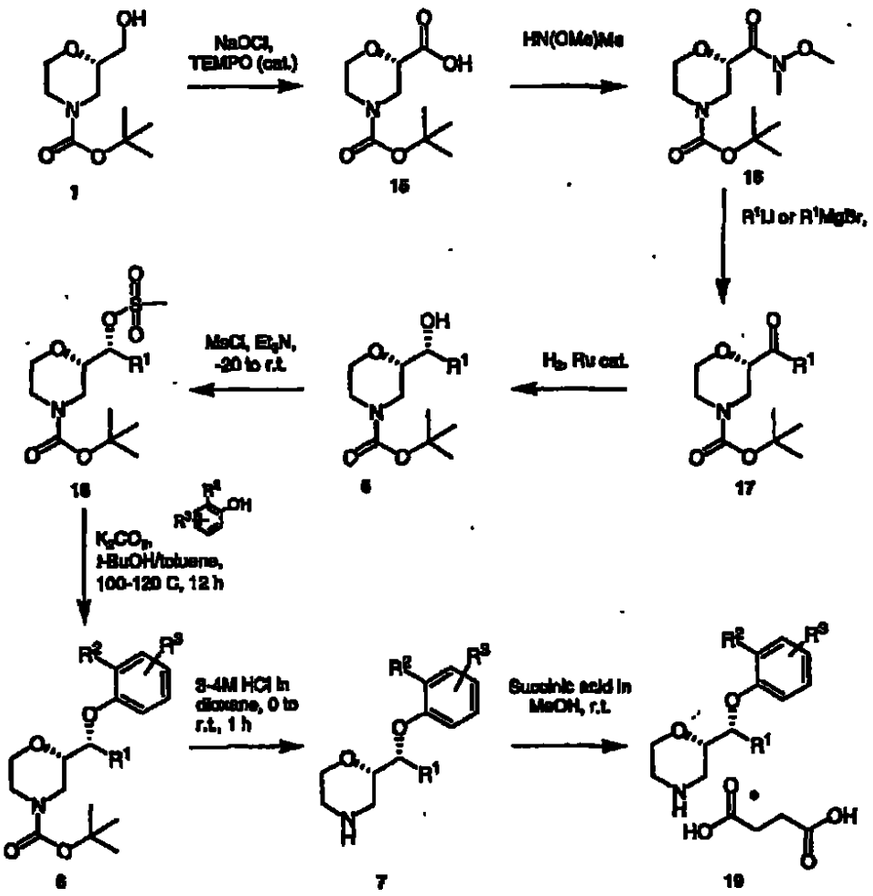
Alternate diphenyl ether formation: The procedure of David Evans, et al., *Tetrahedron Letters* 1998, 39, 2937-2940 was followed. A mixture of 2, arylboronic acid, copper (II) acetate, pyridine, and 4Å activated powdered molecular sieves in CH_2Cl_2 was stirred at room temperature under ambient atmosphere for 5 days. The sample was diluted with EtOAc, stirred at room temperature for 2 h then filtered through a pad of Celite. The filtrate was washed with 1 N NaOH (2 x), sat. KH_2PO_4 and brine solutions, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The crude sample was chromatoghaphed (MPLC, silica gel, EtOAc in hexanes) to give the product diphenyl ether 3.

Biphenyl version of General Procedure D

To a mixture of aryl bromide 2, in degassed ethanol, tetrakis(triphenylphosphine) palladium(0), potassium carbonate, and the appropriate boronic acid were added. The reaction mixture was heated under reflux for 18 h, cooled to room temperature, the contents were filtered and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate (100 mL), washed with water and brine. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel using ethyl acetate in hexane to give compounds 5 which were deprotected in the usual way.

General Procedure E:

Scheme E. General Procedure for the Synthesis of Chiral Morpholine Derivatives.



Oxidation of *N*-BOC-morpholine alcohol

The appropriate *S* chiral morpholine alcohol 1 (15 g) was dissolved in a suitable amount dichloromethane and, TEMPO (160 mg) , KBr (650 mg), and TBACl (1 g) were dissolved in a mixture of DCM (950 mL) and 40 mL 1M $NaHCO_3$. The reaction mixture was cooled to 0 C and a solution of NaOCl (13%, 300 mL), 300 mL satd NaCl, and 160 mL $NaHCO_3$ was added dropwise over a period of 45 minutes. After stirring the resulting mixture for another 1.5 hours, it was washed with CH_2Cl_2 (4x500 mL). The aq. layer was cautiously acidified to pH 2 with 1M HCl and extracted with CH_2Cl_2. The combined organics were dried and concentrated to give a white solid. The acid thus obtained gives a good result in the subsequent coupling reaction.

Preparation of Weinreb Amide:

The acid 15, (32 g) was dissolved in 400 mL dichloromethane along with, the amine hydrochloride (15.1 g), triethylamine (35 g), and this solution was cooled to 0-5C. To this reaction mixture was added phosphoric acid cyclic anhydride (97 g) over 90 minutes at 0-5C. The reaction mixture was stirred for 1.5 hrs total and quenched with 250 ml of 20% K_2CO_3 solution at <15C. The organic phase was separated and washed with 2X 400 ml 10% K_2CO_3 to afford, after removal of solvent, 35.7 g of the desired amide 16 as a colorless oil (94%)

Preparation of ketone:

Preparation of 2-(Pyridine-2-carbonyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester as a representative example. 2-pyridyl iodide (5.5 g) was dissolved in THF and cooled to -20C. EtMgBr (3.3 g) was added dropwise over 10 minutes as a solution in THF and stirring was continued for 30 minutes at -20 C.. The solution became dark yellow. The amide 16 (4 g) was added to this solution as a solution in THF (8 mL) and the reaction mixture was held at -30C and stirred for 30 minutes. Water was poured into the reaction mixture while it was still cold (100 mL) and quenched with NH_4Cl (aq) (50 mL). Extraction into EtOAc (3x75 mL) and concentration gave an solid which was purified on a 40 g Biotage prepack column (15% EtOAc in hexanes) to give the desired product as a slightly yellow, waxy solid.

Reduction:

Preparation of 2-(Hydroxy-pyridin-2-yl-methyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester as a representative example. In a glove box in a sealed tube the reactants (1.15 g ketone, 0.1 g K_2CO_3) were dissolved in THF and isopropanol along with .001 g of Ru (S) cat (0.02 mol % eq) (Strem cat #44-0211 lot # B7061103). This was stirred under 50 psi H2 at RT overnight. The reaction was removed from the glovebox, filtered (the solid K_2CO_3) through syringe filter containing 3 g silica, and concentrated to dryness under reduced pressure to afford a yellow oil which was pure by NMR. Upon standing, the oil solidified to a fluffy solid which was used in the next steps without further purification. NMR analysis can be used to estimate the ratio of diastereoisomers present in the crude reduction mixture.

Formation of and displacement of mesylate or Mitsunobu reaction:

2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester was prepared following the protocols outlined for General Procedure C.

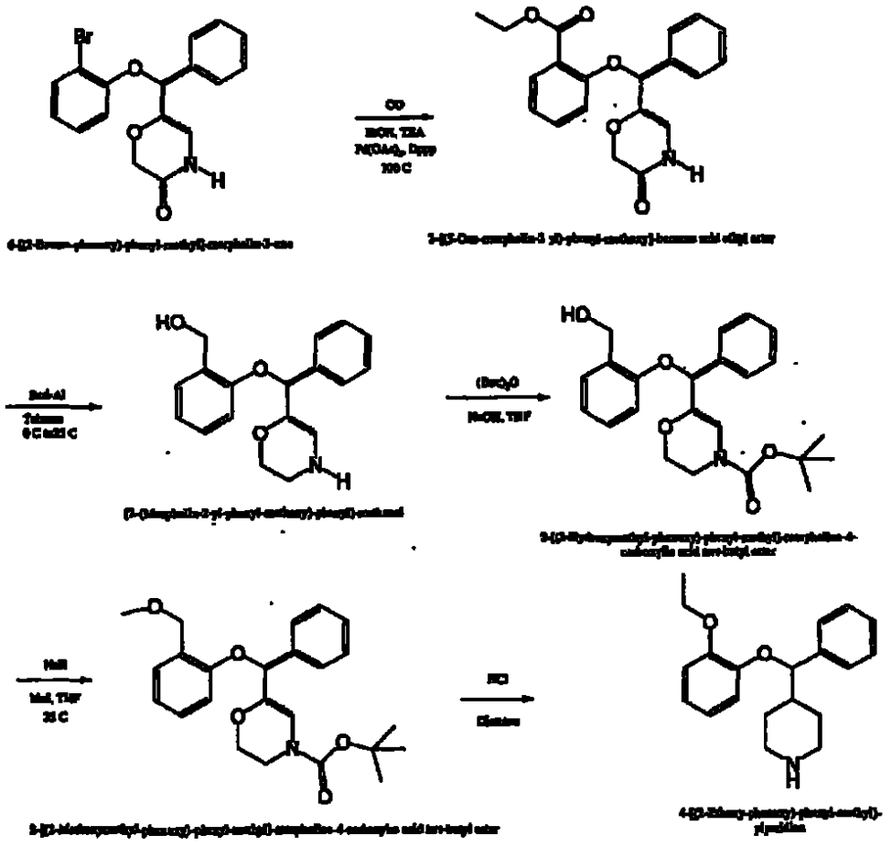
Removal of Boc group and salt formation:

2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine fumarate was prepared following the protocols outlined for General Procedure C.

Formation of Succinate salt:

The free morpholine 7 was dissolved in a minimum amount of Et2O. Occasionally, a small amount of isopropanol was added in order to dissolve the morpholine completely. A 0.25 M solution of succinic acid in isopropanol (1.0 equiv. of acid) was added slowly dropwise with stirring. After several minutes, crystalline solid began to precipitate from the reaction mixture. After standing for 2 hours, the precipitate was filtered and dried to afford a 1:1 adduct of succinic acid and the morpholine derivative.

Scheme F (General Procedure F)



General Procedure F:

Preparation of 2-[(5-Oxo-morpholin-2-yl)-phenyl-methoxy]-benzoic acid ethyl ester.

6-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholin-3-one (0.82 g) was taken up in ethanol (40 mL). Palladium acetate (0.051 g) was added, followed by DPPP (0.112 g) and TEA (0.83 mL), and the reaction was placed under a CO atmosphere and heated at 100 C. An second charge of catalyst was added at 60 h, and again at 74 h. After 88 h, the mixture was cooled, filtered, and concentrated to give a dark red oil. The oil was taken up in DCM, concentrated onto silica, and purified by silica chromatography (Hexane/EtOAc 95:5 to 40:60). Fractions containing the desired product were combined and concentrated to give 0.66g of 2-[(5-Oxo-morpholin-2-yl)-phenyl-methoxy]-benzoic acid ethyl ester as an orange oil (83% yield, M+1 = 356.1).

Preparation of [2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol

2-[(5-Oxo-morpholin-2-yl)-phenyl-methoxy]-benzoic acid ethyl ester (0.66 g) was taken up in 10 mL toluene, and cooled to 0 C for the addition of Red-Al (2.8 mL, 5 equiv). The mixture was allowed to warm to room temperature. After 12 h, 2 mL 2 N NaOH was added, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min, extracted with toluene (2x5 mL). The organics were combined, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residual oil was taken up in DCM, and pumped onto silica, and purified by MPLC in DCM/MeOH+0.1 NH_4OH. Fractions containing the desired compound were combined and concentrated. 0.287 g of [2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol as a pale yellow oil (51% yield, M+1 = 300.1).

Preparation of 2-[(2-Hydroxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester .

[2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol (0.287 g) alcohol was taken up in THF, and NaOH (1.2 mL, 1M, 1.1 equiv.) was added followed by di-t-butyl dicarbonate (0.23 g, 1.1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The THF was then removed by rotary evaporation, and the residual oil was partitioned between water and ether. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with ether (2x 15 mL). The organics were combined and dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to give 0.44 g of 2-[(2-Hydroxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (114% crude yield).

Preparation of 2-[(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4 -carboxylic acid tert-butyl ester

2-[(2-Hydroxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (0.44 g) was taken up in THF (10 mL) and placed in a room temperature bath for the addition of NaH (0.05 g). The mixture was stirred for 10 min, and then MeI (0.17 g) was added and stirred at room temperature for 3 h. The mixture was again treated with NaH and MeI and stirred at room temperature for 48 h. Starting material was still present, so

the mixture was treated with NaH. MeI was passed through a plug of basic alumina and then added. After 3 h, the reaction was carefully quenched by the addition of water. The mixture was extracted with ether (3x30 ml), and the organics were combined, washed with brine (1x20 ml), dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The colorless oil was taken up in DCM and pumped onto silica and then purified by MPLC (Hexane:EtOAc 95:5 to 40:60). Fractions containing the desired product were combined and concentrated to give 0.317 g of Preparation of 2-[(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (70% yield).

Preparation of 4-[(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-piperidine

2-[(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (0.761 g) was taken up in 1 M HCl in dioxane (7.4 mL) and stirred at room temperature for 12 h. The dioxane was removed, and the residual tacky solid was taken up in DCM, washed with 1 M NaOH, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated onto silica. The material was purified via MPLC (DCM/MeOH+1% NH_4OH 95:5 to 75:25. The collected product was not clean, so it was purified by preparative HPLC to give 0.077 g of 4-[(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-piperidine (21% yield, M+1 = 312.2).

The compounds of the formulas I, II, or III and their pharmaceutically acceptable salts can be administered to mammals via either the oral, parenteral (such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, intrasternal and infusion techniques), rectal, buccal or intranasal routes. In general, these compounds are most desirably administered in doses ranging from about 0.1 mg to about 1000 mg per day, in single or divided doses (i.e., from 1 to 4 doses per day), although variations will necessarily occur depending upon the species, weight and condition of the patient being treated and the patient's individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. However, a dosage level that is in the range of about 25 mg to about 100 mg per day is most desirably employed. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effects, provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

The compounds of the present invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents by any of the routes previously indicated, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the novel therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e., they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges,

trochee, hard candies, suppositories, jellies, gels, pastes, ointments, aqueous suspensions, *injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or* fillers, sterile aqueous media and various non-toxic organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the weight ratio of the novel compounds of this invention to the pharmaceutically acceptable carrier will be in the range from about 1:6 to about 2:1, and preferably from about 1:4 to about 1:1.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tabletting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

This invention relates to methods of treating a central nervous system disorder or condition such as ADHD, anxiety, depression, schizophrenia and the other disorders referred to in the description of the methods of the present invention, wherein a novel compound of this invention and one or more of the other active agents referred to above (*e.g.*, an NK1 receptor antagonist, an anxiolytic an antipsychotic agent, tricyclic antidepressant, 5HT1B receptor antagonist, or serotonin reuptake inhibitor) are administered together, as part of the same pharmaceutical composition, as well as to methods in which such active agents are administered separately as part of an appropriate dose regimen designed to obtain the benefits of the combination therapy. The appropriate dose regimen, the amount of each dose of an active agent administered, and the specific

intervals between doses of each active agent will depend upon the subject being treated, the specific active agent being administered and the nature and severity of the specific disorder or condition being treated. In general, the novel compounds of this invention, when used as a single active agent or in combination with another active agent, will be administered to an adult human in an amount from about 3 mg to about 300 mg per day, in single or divided doses, preferably from about 25 to about 100 mg per day. Such compounds may be administered on a regimen of up to 6 times per day, preferably 1 to 4 times per day, especially 2 times per day and most especially once daily. Variations may nevertheless occur depending upon the species of animal being treated and its individual response to said medicament, as well as on the type of pharmaceutical formulation chosen and the time period and interval at which such administration is carried out. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day.

A proposed daily dose of an atypical anti psychotic , preferably piprasidone, in the combination methods and compositions of this invention, for oral, parenteral or bucoal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above, is from about 0.1 mg to about 2000 mg, preferably from about 1 mg to about 200 mg of an atypical anti psychotic per unit dose, which could be administered, for example, 1 to 4 times per day. . A proposed daily dose of a 5HT1B receptor antagonist in the combination methods and compositions of this invention, for oral, parenteral, rectal or buccal administration to the average adult human for the treatment of the conditions referred to above, is from about 0.01 mg to about 2000 mg, preferably from about 0.1 mg to about 200 mg of the 5HT1B receptor antagonist per unit dose, which could be administered, for example, 1 to 4 times per day.

For intranasal administration or administration by inhalation, the novel compounds of the invention are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant, *e.g.*, dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch. Formulations of the active compounds of this invention for treatment of the conditions referred to above in the average adult human are preferably arranged so that each

metered dose or "puff" of aerosol contains 20 μg to 1000 μg of active compound. The overall daily dose with an aerosol will be within the range 100 μg to 10 mg. Administration may be several times daily, for example 2, 3, 4 or 8 times, giving for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The ability of the compounds of this invention to bind to the hNET and serotonin SERT receptor can be determined using conventional radiolig and receptor binding assays. The receptors can be heterologously expressed in cell lines and experiments conducted in membrane preparations from the cell lines using procedures outlined below. IC_{50} concentrations can be determined by nonlinear regression of concentration-dependent reduction in specific binding. The Cheng-Prusoff equation can be used to convert the IC_{50} to KI concentrations.

hNET Receptor Binding:

Cell pastes of HEK-293 cells transfected with the human norepinephrine transporter were supplied by the Pfizer Ann Arbor Protein Expression and Production group. Pellets were resuspended in 400 to 700 ml of Krebs-HEPES assay buffer (25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.3 mM $CaCl_2$, and 11 mM glucose, pH 7.4) with a Polytron homogenizer at setting 7 for 30 sec. Aliquots of membranes (5 mg/ml protein) were stored in liquid nitrogen until used.

The binding assay was set up in Beckman deep-well polypropylene plates with a total volume of 250 μl containing: drug (10^{-5}M to 10^{-12}M), cell membranes, and 50 pM [^{125}I]-RTI-55 (Perkin Elmer, NEX-272; specific activity 2200 Ci/mmol). The reaction was incubated by gentle agitation for 90 min at room temperature and was terminated by filtration through Whatman GF/C filter plates using a Brandel 96-well plate harvester. Scintillation fluid (100 μl l) was added to each well, and bound [^{125}I]-RTI-55 was determined using a Wallac Trilux Beta Plate Counter. Test compounds were run in duplicate, and specific binding was defined as the difference between binding in the presence and absence of 10 μl M desipramine.

Excel and GraphPad Prism software were used for data calculation and analysis. IC_{50} values were converted to K_i values using the Cheng-Prusoff equation.

hSERT Receptor Binding:

Cell pastes of HEK-293 cells transfected with the human seritonin transporter were supplied by the Pfizer Ann Arbor Protein Expression and Production group. Pellets were resuspended in 400 to 700 ml of Krebs-HEPES assay buffer (25 mM HEPES, 122 mM NaCl, 3 mM KCl, 1.2 mM $MgSO_4$, 1.3 mM $CaCl_2$, and 11 mM glucose, pH 7.4) with a Polytron homogenizer at setting 7 for 30 sec. Aliquots of membranes (5 mg/ml protein) were stored in liquid nitrogen until used.

The binding assay was set up in Beckman deep-well polypropylene plates with a total volume of 250 µl containing: drug (10^{-5}M to 10^{-12}M), cell membranes, and 50 pM [^{125}I]-RTI-55 (Perkin Elmer, NEX-272; specific activity 2200 Ci/mmol). The reaction was incubated by gentle agitation for 90 min at room temperature and was terminated by filtration through Whatman GF/C filter plates using a Brandel 96-well plate harvester. Scintillation fluid (100 µl l) was added to each well, and bound [^{125}I]-RTI-55 was determined using a Wallac Trilux Beta Plate Counter. Test compounds were run in duplicate, and specific binding was defined as the difference between binding in the presence and absence of 10 µl M citalopram.

Excel and GraphPad Prism software were used for data calculation and analysis. IC_{50} values were converted to K_i values using the Cheng-Prusoff equation.

The hNET and SERT activities of compounds of the present invention are set forth in Table 1.

TABLE 1

Example #	hNET (Ki)	SERT (Ki)
1	9.9	3942
2	6.3	564
3	33	1581
4	1.6	708
5	13	1176
6	11	3227
7	17	6610
8	4.2	4713
9	15	987
10	889	10000
11	1.8	452
12	6.7	6.4
13	18	4097
14	61	10000
15	15	3772
16	99	4505
18	133	72
19	1015	74
20	593	10000
21	6.8	2500
22 (2S,3R)	4816	6671

Example #	hNET (Ki)	SERT (Ki)
22 (2S,3S)	12	10000
23	51	2629
24	210	7722
25	124	10000
26	359	2497
27	7903	412
28	8414	1409
29	154	10000
30	41	10000
31	85	348
32	36	10000
33	22	2410
34	141	184
35	11	605
36	3.7	471
37	12	163
38	517	4099
39	3.7	475
40	317	828
41	17	17
42	66	4941
43	172	19
44	5.3	1359
45	10	45
46	6.5	5832
47	8.4	52
48	31	10
49	8.9	729
50	5.2	6260
51	16	10000
52	1617	1351
53	5.9	259
54	1306	10000
55	12	2244
56	41	2463
57	24	94

Example #	hNET (Ki)	SERT (Ki)
58	7.4	965
59	61	206
60	14	78
61	88	6603
62	12	65
63	28	2538
64	119	10000
65	85	1195
66	81	179
67	21	93
68	19	660
69	26	1884
70	11	818
71	50	65
73	595	10000
74	55	10000
75	22	849
76	64	349
77	3183	10000
78	7974	10000
79	10	9846
80	7.5	3869
81	9.8	4320
82	11	2809
83	3.9	3116
84	7.3	4665
85	37	869
86	14	8085
87	2893	953
88	633	10000
89	4110	10000
90	211	5045
91	19	2289
92	35	1452
93	11	5803
94	8	811

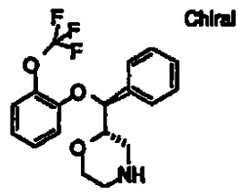
Example #	hNET (Ki)	SERT (Ki)
95	3	3410
96	12	4447
97	9	471
98	22	1140
99	880	1271
100	152	10000
101	66	812
102	82	5740
103	13	6073
104	2386	9786
105	1500	5587
106	54	10000
107	27	3675
108	28	876
109	16	384
110	8.57	366
111	105	237
112	17	105
113	15	71
114	35	75
116	63	1333
118	1137	10000
119	23	66
120	10	10000
121	470	10000
122	11	44
123	935	4116
124	30	346
125	11	10000
126	32	10000
127	7	6280
128	11	3325
129	8	4473
130	457	7057
131	388	99
132	16	6117

Example #	hNET (Ki)	SERT (Ki)
133	1457	9059
134	18	10000
135	32	4483
136	102	6135
137	9	1813
138	1609	3822
139	1189	1139
140	71	763
141	40	2745
142	49	4536
143	896	3319
144	304	7221
145	45	4136
146	20	3704
147	2568	2533
148	69	10000
149	9	2311
150	20	2025
151	4	3290
152	9	1936
153	14	6319
154	12	2524
155	5	768
156	14	801
157	4	2573
158	6	10000
159	7	7368
160	6	6503
161	5	3877
162	5	263
163	13	446
164	13	3067
165	4	351
166	8	1349
167	8	2554
168	5	791

Example #	hNET (K)	SERT (K)
169	8	2982
170	11	4834
171	20	1039
172	24	9341
173	12	10000
174	18	7517
175	15	7640
176	5	3417
177	7	1961
178	3	61
179	18	2553
180	9	8234
181	225	4904
182	31	7064
183	7	5344
184	6	460
185	8	201
186	8	1255
187	15	224
188	14	2212
189	147	5218
190	6	4338
191	6	5832
192	38	1880
193	3	707
194	9	2560
195	10	7057
196	9	10000
197	18	811
198	30	62
199	8	2942
200	9548	10000
201	171	10000
202	45	722

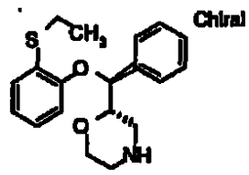
EXAMPLES

Example 1



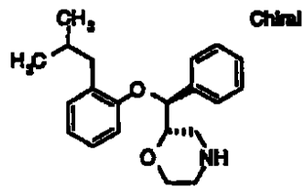
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized from benzyl glycidol and 2-trifluoromethoxyphenol according to General Procedure A (Scheme A) and was isolated as a gummy oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.22 (m, 5H), 7.07 (d, 1H), 6.91 (dt, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.04 (d, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.46 (t, 1H), 1.61 (s, 1H). MS(EI): calculated: [$C_{18}H_{18}O_3F_3N$] 353, Found: [M+H]: 354. Elemental Analysis: calculated: C 61.19%, H 5.10%, N 3.97%. found: C 60.33%, H 5.04%, N 3.82%.

Example 2



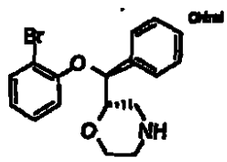
(S)-2-[(S)-(2-Ethylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-Ethylsulfanyl-phenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 330 $[M+H]^+$.

Example 3



(S)-2-[(S)-(2-Isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-Isobutyl-phenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 326 $[M+H]^+$.

Example 4



(S)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-Bromophenol according to general procedure A with the following modification of the final reduction reaction.

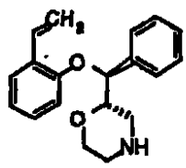
Scheme:



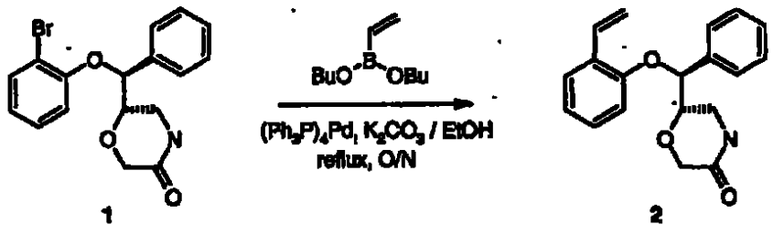
Preparation of morpholine compound 2:

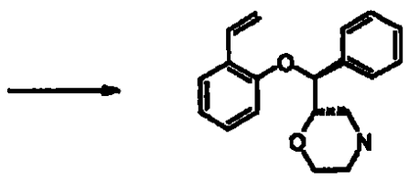
To a solution of bromomorpholinone 1 (1.0 g, 2.76 mmol) in 20 mL of THF was added 10 mL of 1.0 M borane in THF and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h. Then the reaction mixture was quenched by adding 3 mL of 3.0 M hydrochloric acid solution and heated at 80 °C for 10 minutes. The reaction mixture was cooled to room temperature and basified with 2.0 M sodium hydroxide solution. The product was extracted with ethyl acetate (2 x 30 mL). The combined organic extract was washed with brine and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel (EtOAc : MeOH = 9:1) to give 2-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine (2) as a thick oil (0.650 g, 67.6%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.50 (d, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 7.08 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 2.90-2.50 (m, 4H). MS (ES) m/z 347.96 $[C_{17}H_{18}BrNO_2+H]^+$. Analysis: Calcd for $C_{17}H_{18}BrNO_2$: C, 58.63; H, 5.21; N, 4.02. Found: C, 58.20; H, 5.12; N, 4.37.

Example 5



(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-vinyl-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized from 6-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholin-3-one according to General Procedure A and General Procedure B as detailed below.





Synthesis of compound 2

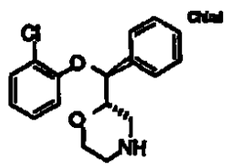
To a mixture of 1, (1.0 g, 2.76 mmol) in degassed ethanol (25 mL), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.319 g, 0.276 mmol), potassium carbonate (1.14 g, 8.28 g mmol), vinylboronic acid dibutyl ester (1.22 mL, 5.52 mmol) were added. The reaction mixture was heated under reflux for 16 h, cooled to room temperature, the contents were filtered and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in ethyl acetate (100 mL), washed with water and brine. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel using 70% ethyl acetate in hexane to give compound 2 as a colorless oil (0.351 g, 47%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.46 (dd, 1H), 7.40-7.28 (m, 5H), 7.16 (dd, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.78 (dd, 1H), 5.31 (dd, 1H), 5.25 (d, 1H), 4.30 (ABq, 2H), 4.16 (m, 1H), 3.94 (t, 1H), 3.05 (td, 1H); MS (ES) 310.2 $[C_{19}H_{19}NO_2+H]^+$.

Preparation of compound 3 (2-[Phenyl-(2-vinyl-phenoxy)-methyl]-morpholine)

To a solution of morpholinone 2 (0.255 g, 0.825 mmol) in toluene (10 mL), Red-Al (65% solution in toluene (0.8 mL, 2.55 mmol), was added dropwise at 0 °C over 20 min. The reaction mixture was stirred at 0-5 °C for 2.5 h. Excess Red-Al was destroyed by dropwise addition of 2 M NaOH solution (2.7 mL). The layers were separated and the aqueous layer was diluted with water (20 mL) and extracted with toluene (2 x 15 mL). The combined organic extract was washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. The

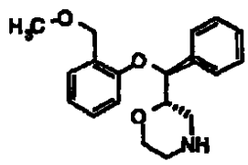
solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel using 10% methyl alcohol in ethyl acetate to give morpholine compound 3 (2-[Phenyl-(2-vinyl-phenoxy)-methyl]-morpholine) as a viscous colorless oil (0.154 g, 83%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.46-7.18 (m, 7H), 7.01 (m, 1H), 6.84 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.78 (dd, 1H), 5.29 (dd, 1H), 5.12 (d, 1H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.64 (dt, 1H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.68-2.54 (m, 2H); MS (ES) 296.1 $[C_{19}H_{21}NO_2+H]^+$; HPLC purity (94.3%); Analysis: Calcd. $C_{19}H_{21}NO_2.0.5\ H_2O$: C, 74.91, H, 7.23; N, 4.60. Found: C, 75.41, H, 7.09; N, 4.95.

Example 6



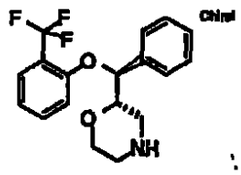
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-chloro-phenol according to general procedure A and was isolated as a colorless liquid (Yield: 0.325 mg, 51%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.40-7.35 (m, 6H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 2H), 1.65 (s, 1H). MS (ES) m/z 304.06 $[C_{17}H_{18}ClNO_2+H]^+$. Analysis: Calcd for $C_{17}H_{18}ClNO_2$: C, 67.21; H, 5.91; N, 4.61. Found: C, 66.51; H, 6.19; N, 5.51.

Example 7



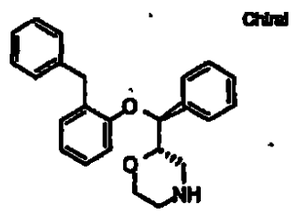
(S)-2-[(S)-(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-bromophenol going through 6-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholin-3-one according to General Procedures A and F and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 314 $[M+H]^+$.

Example 8



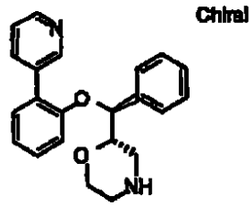
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized from 2-trifluoromethylphenol according to general procedure A and was isolated as colorless liquid (Yield: 0.36 mg, 65%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.55 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 6H), 6.90 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.60 (br s, 1H). MS (ES) m/z 338.07 $[C_{17}H_{16}ClNO_2+H]^+$. Analysis: Calcd for $C_{18}H_{18}F_3NO_2$: C, 64.09; H, 5.38; N, 4.54. Found: C, 63.52; H, 5.44; N, 4.66.

Example 9



(S)-2-[(S)-(2-Benzyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-Benzylphenol according to general procedure A and was isolated as a thick oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (m, 11H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.92 (d, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H). (ES) m/z 360.18 $[C_{24}H_{25}NO_2+H^+]$.

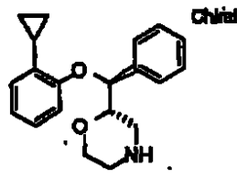
Example 10



(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-pyridin-4-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized from 6-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholin-3-one and 4-pyridineboronic acid according to general procedures A and B and was isolated as a thick viscous gum. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 8.65 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.32-7.18 (m, 7H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (d, 1H),

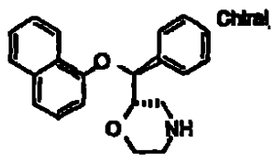
5.10 (d, 1H), 3.93 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H). MS (ES) m/z 347.08 $[C_{22}H_{22}N2O_2+H]^+$. Analysis: Calcd for $C_{22}H_{22}N_2O_2$:0.5H_2O: C, 74.34; H, 6.52; N, 7.88. Found: C, 74.15; H, 6.84; N, 7.37.

Example 11



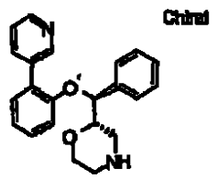
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 6-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholin-3-one and cyclopropyl boronic acid according to general procedures A and B and was isolated as a viscous colorless oil. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 7.40-7.24 (m, 5H), 6.91 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.65 (dt, 1H), 2.85-2.59 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.74-0.59 (m, 2H); MS (ES) 310.1 $[C_{20}H_{23}NO_2+H]^+$; HPLC purity (98.6%); Analysis: Calc'd for $C_{20}H_{23}NO_2$: C 77.64, H 7.49, N 4.53. Found: C 76.61, H 7.58, N 4.37.

Example 12



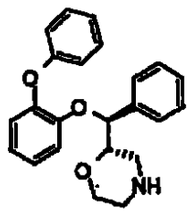
(S)-2-[(S)-(Naphthalen-1-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from naphthol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 320 $[M+H]^+$.

Example 13



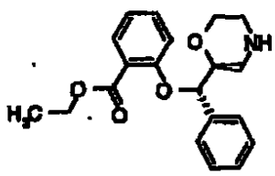
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-pyridin-3-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized from 6-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholin-3-one and 4-pyridineboronic acid according to general procedures A and B and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 347 $[M+H]^+$.

Example 14



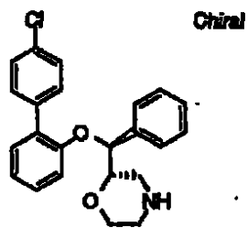
(S)-2-[(S)-(2-Phenoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-phenoxy phenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 382 $[M+H]^+$.

Example 15



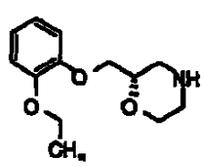
(2S,3S)-2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-benzoic acid ethyl ester was synthesized from 6-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholin-3-one according to General Procedures A and Fand was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 342 $[M+H]^+$.

Example 16



(S)-2-[((S)-4'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-bromophenol according to general procedures A and B and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 381 $[M+H]^+$.

Example 17

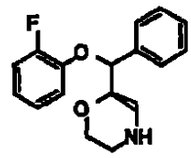


(S)-2-(2-Ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine was synthesized from (*S*)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 2-ethoxyphenol according to the following procedure:

Step 1. To a stirring mixture at room temperature of (S)-2-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid, *tert*-butyl ester, 2-ethoxyphenol and triphenylphosphine in DME was added dropwise diisopropyl azodicarboxylate. The solution was stirred at room temperature for 24 h, concentrated (to remove most of the DME), then suspended into hexanes. The solid that formed was filtered. The filtrate was concentrated, redissolved into diethyl ether, then washed with 1 N NaOH (2 x), sat. KH_2PO_4 and brine solutions. The organic extract was dried ($MgSO_4$), filtered, concentrated and chromatographed (MPLC, silica gel, 20% EtOAc in hexanes) to give (S)-2-(2-ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid, *tert*-butyl ester as a colorless oil.

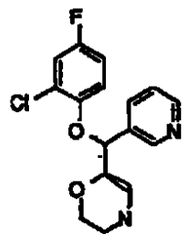
Step 2. (S)-2-(2-Ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine fumarate. A solution of (S)-2-(2-ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid, *tert*-butyl ester in CH_2Cl_2 was treated with trifluoroacetic acid. The solution was stirred at room temperature under N_2 for 2 h, concentrated then partitioned between $CHCl_3$ and 10% aq. NH_4OH solution. The organic extract was washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated. The sample was converted to the fumaric acid salt in 2-propanol and precipitated from acetonitrile to give (S)-2-(2-ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine fumarate as a white solid, mp 126-127 °C. Analysis, calcd for $C_{13}H_{19}NO_3 \times C_4H_4O_4$ (353.375): C, 57.78; H, 6.56; N, 3.96. Found: C, 57.81; H, 6.50; N, 3.93.

Example 18



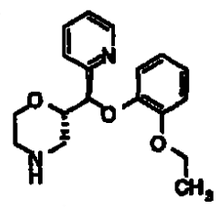
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-fluorophenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 288 $[M+H]^+$.

Example 19



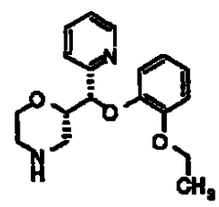
(S)-2-[(R)-(2-Chloro-4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine was synthesized from Morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol according to general procedure C and was isolated as a gummy foam. MS (APCI): 324 $[M+H]^+$.

Example 20



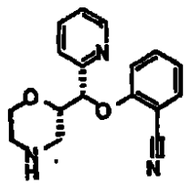
(S)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine was synthesized from (2-bromopyridine and 2-ethoxyphenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 315 $[M+H]^+$.

Example 21



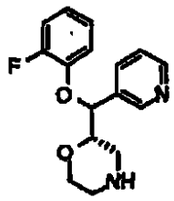
(S)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine was synthesized from (2-bromopyridine and 2-ethoxyphenol according to general procedure E and was isolated as the succinate salt MS (APCI): 315 $[M+H]^+$.

Example 22



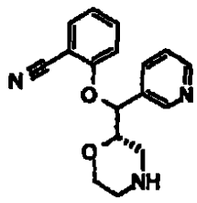
(2S, 3R) and (2S, 3S)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-2-yl-methoxy)-benzonitrile were independently synthesized from 2-bromopyridine and 2-cyanophenol according to general procedure C and were isolated as gummy oils which were shown by HNMR to be a mixture of diastereoisomers. Separation of these isomers afforded a gummy foam. MS (APCI): 296 $[M+H]^+$.

Example 23



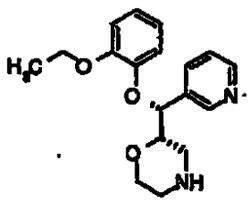
(S)-2-[(S)-(2-Fluorophenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine was synthesized via morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol from 3-bromopyridine and 2-fluorophenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil (mixture of diastereoisomers). MS (APCI): 289 $[M+H]^+$.

Example 24



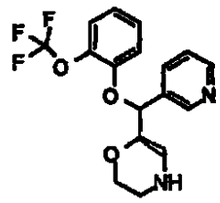
(2S, 3R)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methoxy)-benzonitrile was synthesized via morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol from 3-bromopyridine and 2-cyanophenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 296 $[M+H]^+$.

Example 25



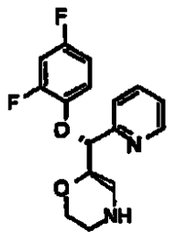
(2R, 3R) and (2S, 3R)-2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine were independently synthesized via morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol from 3-bromopyridine and 2-ethoxyphenol according to general procedure C and were isolated as oils. MS (APCI): 315 $[M+H]^+$.

Example 26



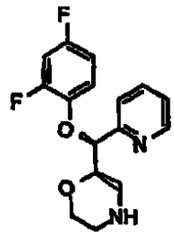
(R)-2-[(S)-Pyridin-3-yl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized via morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol from 3-bromopyridine and 2-trifluoromethoxyphenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 355 $[M+H]^+$.

Example 27



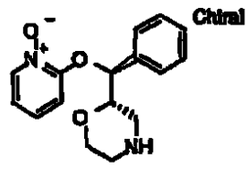
(R)-2-[(S)-(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine was synthesized via morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol from 2-bromopyridine and 2,4-difluorophenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 307 $[M+H]^+$.

Example 28



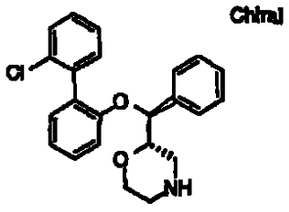
(R)-2-[(S)-(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine was synthesized via morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol from 2-bromopyridine and 2,4-difluorophenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 307 $[M+H]^+$.

Example 29



(S)-2-[((S)-1-Oxy-pyridin-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to general procedure A and was isolated as pale yellow thick oil (0.095 g, 35%). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7.55 (dd, 1H), 7.45-7.31 (m, 6H), 6.54 (dd, 1H), 6.07 (dt, 1H), 5.48 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.90 (td, 1H), 3.62 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H), 2.41 (dd, 1H); MS (ES) 287.0 $(C_{16}H_{18}N_2O_3+H)^+$; HPLC purity (98%); CHN analysis calculated for $C_{16}H_{18}N_2O_3$: C 66.65, H 6.99, N 9.72, found: C 66.67, H 6.70, N 9.32.

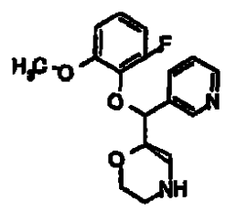
Example 30



(S)-2-[(S)-(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was from 2-bromophenol employing 2-chloroboronic acid in General Procedures A and B and was isolated as a thick viscous gum. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.48 (m, 1H), 7.40-7.10 (m, 10H),

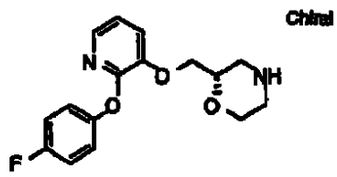
6.98 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.30 (m, 1H). MS (ES) m/z 380.03 $[C_{23}H_{22}ClNO_2+H]^+$. Analysis: Calcd. $C_{23}H_{22}ClNO_2$: C, 72.72, H, 5.84; N, 3.69. Found: C, 72.41, H, 5.90; N, 3.80.

Example 31



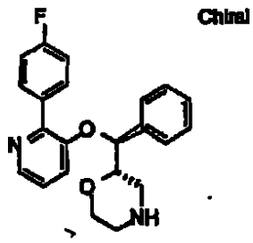
(2R, 3R) and (R)-2-[(S)-(2-Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine were independently synthesized via morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methanol from 3-bromopyridine and 2-fluoro-6-methoxy phenol according to general procedure B with modification C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 319 $[M+H]^+$.

Example 32



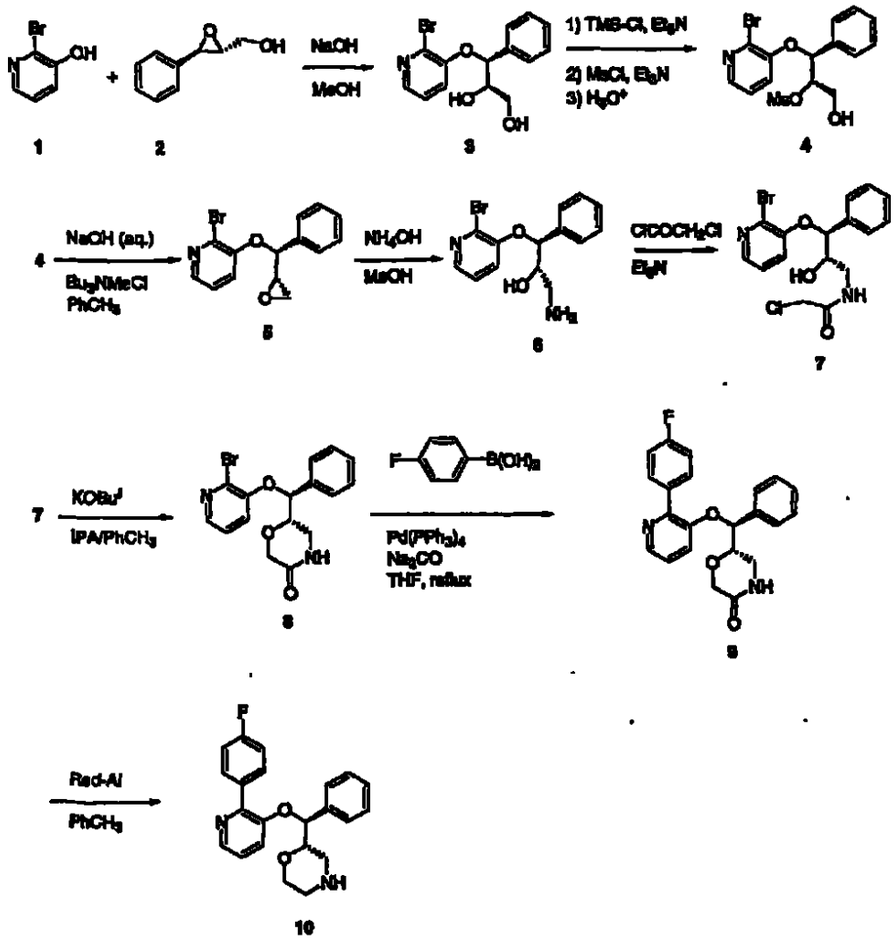
(S)-2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine was synthesized via General Procedure D and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 305 $[M+H]^+$.

Example 33



(S)-2-[(S)-[2-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to the following scheme and procedure (which is a variation of General Procedures A and B):

Scheme G: Synthesis of pyridyl morpholine compounds.



Preparation of Compound 3

A solution of 2-bromopyridinol 1 (7.6 g, 44 mmol) in 1N aqueous sodium hydroxide (44 mL, 44 mmol) was stirred at room temperature for 30 minutes. Phenylglycidol 2 (5.0 g, 33 mmol) was added in one portion and the reaction mixture was heated at 75 °C for 5 h. The reaction mixture was brought to room temperature and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered and solvent was removed under reduced pressure. The reaction product was purified on silica gel (eluent 1:1 hexanes/ethyl acetate) to give the diol 3 (7.5 g, 69 %) as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.60 (m, 1H).

Preparation of Compound 4

To a solution of diol 3 (5.0 g, 15.4 mmol) in ethyl acetate (120 mL) at 0 °C under nitrogen, was added triethylamine (3.2 mL, 23.0 mmol). Chlorotrimethylsilane (2.5 mL, 19.7 mmol) was added via syringe and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 1 hour. TLC analysis showed no diol remaining. A further amount of triethylamine (3.2 mL, 23.0 mmol) was added followed by methanesulfonyl chloride (1.6 mL, 20.7 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, treated with 1N HCl, and stirred at room temperature for 2 hours. The aqueous phase was separated and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered, and solvent was removed under reduced pressure to afford 3.5 g of mesylate 4 (56 %) which was used without purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.04 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.58 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 2.76 (s, 3H).

Preparation of Compound 5

To a solution of compound 4 (5.5 g, 13.7 mmol) in toluene (25 mL) was added 1N sodium hydroxide (41 mL, 41 mmol) followed by tributylmethylammonium chloride (75 wt % in water, 0.5 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours then was heated at 75 °C for 4 hours. TLC analysis showed no mesylate remaining. The reaction mixture was brought to room temperature and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with toluene and the combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulphate, filtered, and solvent was removed under reduced pressure. Chromatography of the product on a silica gel column (7:3 hexanes/ethyl acetate as eluent) gave 4.0 g of epoxide 5 (98 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.06 (m, 2H), 4.92 (d, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.82 (m, 1H).

Preparation of Compound 6

To a solution of concentrated ammonia (60 mL) in methanol (60 mL) was added a solution of compound 5 (4.0 g, 13.1 mmol) in methanol (50 mL) over 1 h. The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h. TLC analysis showed no starting material remaining. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase was separated and further extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered, and solvent was removed under reduced pressure to give 4.0 g (95 %) of aminoalcohol 6 as a yellow oil which was carried on without purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 6.96 (m, 2H), 5.16 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.20 (br s, 3H).

Preparation of Compound 7

To a stirred solution of compound 6 (4.0 g, 12.4 mmol) in tetrahydrofuran (80 mL) under nitrogen, was added triethylamine (2.3 mL, 16.5 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C. Chloroacetyl chloride (1.2 mL, 15.1 mmol) was added dropwise and the reaction mixture was warmed to room temperature over 2 h. TLC analysis showed no starting material remaining. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate and ethyl acetate. The organic phase was separated, washed with water, dried over sodium sulphate, and filtered. Removal of solvent under reduced pressure gave chloroacetamide 7 (4.4 g, 89 %) as an off-white solid which was used without purification.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (m, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.24 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.44 (m, 2H).

Preparation of Compound 8

To a stirred solution of compound 7 (4.4 g, 11.0 mmol) in isopropyl alcohol/toluene (80 mL/30 mL) under nitrogen, was added a solution of potassium *tert*-butoxide (3.9 g, 33.0 mmol) in isopropyl alcohol (50 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours at which point TLC analysis indicated the reaction was complete. The pH of the reaction mixture was adjusted to approximately 6.5 by the addition of 2N hydrochloric acid. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous phase was separated, basified by the addition of 2N NaOH, extracted with ethyl acetate and the combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered, and solvent was removed under reduced pressure. The product was purified on a silica gel column (3:1 ethyl acetate/hexanes) to give morpholinone 8 (2.4 g, 60 %) as a pale yellow solid.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (m, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.03 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.13 (m, 1H).

Preparation of Compound 9

To a solution of compound 8 (0.526 g, 1.45 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) was added aqueous sodium carbonate (2M, 7 mL, 14 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (0.683 g, 4.88 mmol), and tetrakistriphenylphosphine palladium (0) (0.093 g, 0.080 mmol). The dark reaction mixture was heated at 75-80 °C for 3 h. NMR check showed no starting material remaining. The reaction mixture was brought to room temperature, concentrated under reduced pressure, and the residue was partitioned between water and ethyl acetate. The aqueous phase was separated and further extracted with ethyl acetate, the

combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered and solvent was removed under reduced pressure. Initial chromatography of the reaction product gave 0.4 g of desired product as a foamy yellow solid. The product was further chromatographed on silica gel (eluent 1:1 dichloromethane/acetonitrile) to give 0.37 g of compound 9.

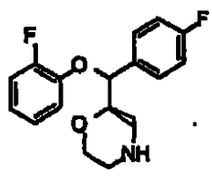
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.12 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 5.96 (br s, 1H), 5.20 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.86 (m, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113.770 (s, 1F)

Preparation of 10

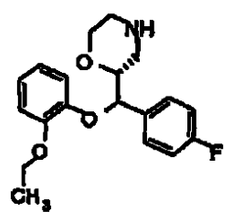
A solution of compound 9 (0.95 g, 2.90 mmol) in anhydrous toluene (25 mL) was placed under a nitrogen atmosphere and cooled to 0 °C. A commercial solution of Red-Al in toluene (65 wt%, 3.0 mL, 10.0 mmol) was added dropwise via syringe. The reaction mixture was warmed to room temperature over 1.5 h at which point TLC analysis indicated the presence of starting material. A further amount of Red-Al (0.3 mL, 1.0 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for a further 1.5 h until the reaction was complete by TLC. The reaction mixture was again cooled to 0 °C and quenched by the dropwise addition of 2N sodium hydroxide. The mixture was diluted with water, and the aqueous phase was separated and extracted with toluene. The combined organic extracts were washed with brine, dried over sodium sulphate, filtered and solvent was removed under reduced pressure to give a 0.21 g of a cloudy oil. This oil was subjected to column chromatography (silica gel, eluent 4:1 ethyl acetate/methanol) to give 2-{[2-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl}-morpholine (10) (0.16 g, 66 %) as a thick oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (m, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.14 (m, 3H), 7.02 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -114.394 (m, 1F); (MS) m/z 364.97 [$C_{22}H_{21}FN_2O_2$+H$^+$]; CHN – $C_{22}H_{21}FN_2O_2$ Calc'd: C 72.51 %, H 5.81 %, N 7.69 % Found: C 72.39 %, H 6.07 %, N 8.04 %.

Example 34



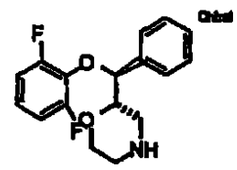
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine was synthesized from (3-fluorophenyl magnesium bromide and 2-fluorophenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 306 $[M+H]^+$.

Example 35



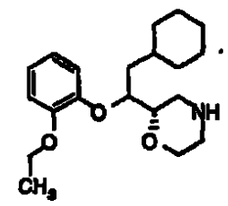
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine was synthesized from (4-fluorophenyl magnesium bromide and 2-ethoxyphenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 332 $[M+H]^+$.

Example 36



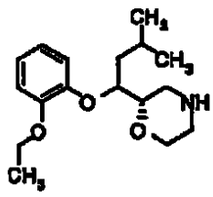
(S)-2-[(S)-(2,6-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2,6-difluorophenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 306 $[M+H]^+$.

Example 37



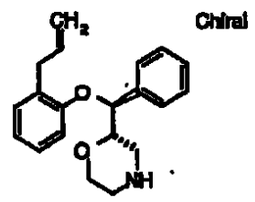
(S)-2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine and (2S,3-*R*)-2-[2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine were synthesized from methylenecyclohexyl magnesium bromide according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 334 $[M+H]^+$.

Example 38



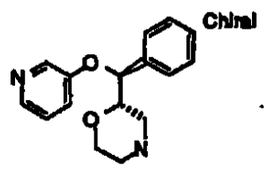
(S)-2-[(S)-1-(2-Ethoxy-phenoxy)-3-methyl-butyl]-morpholine was synthesized from isobutyl magnesium bromide according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 294 $[M+H]^+$.

Example 39



(S)-2-[(S)-(2-Allyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized 2-allylphenol according to General Procedures A and B and was isolated as a viscous colorless oil (0.415 g, 79%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.38-7.24 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 6.98 (dt, 1H), 6.81 (dt, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.18-5.04 (m, 3H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.65 (dt, 1H), 3.50 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 2H); MS (ES) 310.0 $[C_{20}H_{23}NO_2+H]^+$; HPLC purity (98.2%); Analysis: Calcd. $C_{20}H_{23}NO_2$: C 77.64, H 7.49, N 4.53. Found: C 76.94, H 7.48, N 5.43.

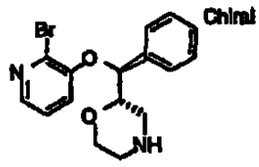
Example 40



(S)-2-[(S)-Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine was synthesized from the corresponding amide (6-[Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholin-3-one) (see Scheme G, compound 8) using the following procedure: A solution of compound 1 (0.30 g, 0.85 mmol) in anhydrous toluene (3.0 mL) was placed under a nitrogen atmosphere, cooled to 0 °C and a commercial solution of Red-Al (65 wt % in toluene, 1.0 mL, 3.3 mmol) was added dropwise via syringe. The reaction mixture was warmed to room temperature over

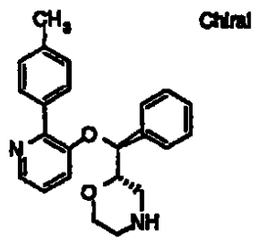
4 h. TLC analysis showed no starting material remaining. The reaction mixture was again cooled to 0 °C and quenched by the dropwise addition of 2N sodium hydroxide. The reaction mixture was diluted with toluene, the aqueous phase separated and further extracted with toluene. The combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered, and solvent was removed under reduced pressure to give 0.30 g of light brown oil. Two chromatographies of the reaction product on silica gel (eluent – 3:1 ethyl acetate/methanol the second) gave 0.080 g (35 %) of the desired product. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (m, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.24 (m, 5H), 7.10 (m, 2H), 5.10 (d, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.84 (br s, 1H). (MS) m/z 271.05 [$C_{16}H_{16}N_2O_2$+H$^+$]; CHN – $C_{16}H_{16}N_2O_2$ Calc'd: C 71.09 %, H 6.71% N 10.36 %, Found: C 70.49 %, H 6.70 %, N 9.83 %.

Example 41



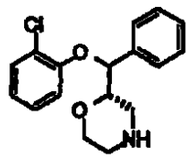
(S)-2-[(S)-(2-Bromo-pyridin-3-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from the corresponding amide (6-[Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholin-3-one) using the following procedure: To a solution of compound 1 (0.4 g, 1.1 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) under a nitrogen atmosphere was added a commercial solution of borane-tetrahydrofuran complex (1.0M in tetrahydrofuran, 3.4 mL, 3.4 mmol) via syringe. The reaction mixture was stirred at room temperature for 20 h. TLC analysis showed no reaction had occurred. A further amount of borane-tetrahydrofuran complex (3.0 mL, 3.0 mmol) was added and the reaction mixture was heated at reflux for 2.5 h. TLC analysis showed no starting material. The reaction mixture was brought to room temperature, treated with 1N HCl, stirred for 30 minutes, basified by the addition of 2N sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over sodium sulphate, filtered, and solvent was removed under reduced pressure. Two chromatographies of the reaction product on silica gel (eluent – 3:1 ethyl acetate/methanol for first chromatography, 10:1 dichloromethane/methanol for the second) gave 0.063 g (16 %) of the desired product. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (m, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.00 (m, 2H), 5.16 (d, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.80 (br s, 1H). (MS) m/z 350.92 [$C_{16}H_{17}BrN_2O_2$+H$^+$] HPLC – 91.49 % CHN – $C_{22}H_{21}FN_2O_2$ Calc'd: C 55.03 %, H 4.91 %, N 8.02 % Found: C 55.01 %, H 4.97 %, N 8.60 %.

Example 42



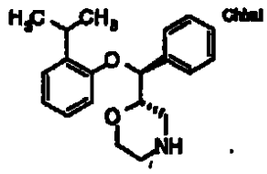
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-p-tolyl-pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine was synthesized from the corresponding amide (6-[Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholin-3-one) using General Procedure B (employing 4-methylphenylboronic acid in the coupling step) and gave 0.20 g of light brown oil. Two chromatographies of the reaction product on silica gel (eluent – 3:1 ethyl acetate/methanol) gave 0.080 g (35 %) of the desired product. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.2 (m, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.27 (m, 7H), 7.07 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.44 (s, 3H). (MS) m/z 361.07 [$C_{23}H_{24}N_2O_2$+H$^+$].

Example 43



(S)-2-[(S)-(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized 2-chlorophenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 305 [M+H]$^+$.

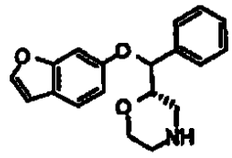
Example 44



(S)-2-[(S)-(2-Isopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized 2-isopropylphenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.40-7.30 (m, 5H), 7.19 (d, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.60

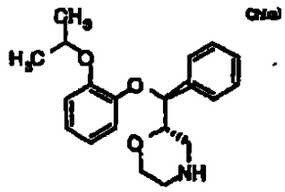
(m, 1H), 1.70 (b s, 1H), 1.32 (d, 3H), 1.30 (d, 3H). MS (ES) m/z 312.06 $[C_{20}H_{25}NO_2+H]^+$. Analysis: Calcd for $C_{20}H_{25}NO_2$: C, 77.14; H, 8.09; N, 4.50. Found: C, 75.62; H, 8.47; N, 5.09.

Example 45



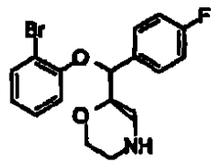
(R)-2-[(S)-(Benzofuran-6-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-(Hydroxy-phenyl-methyl)-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester and 6-hydroxybenzofuran according General Procedure C employing the alternate etherification sequance (via the mesylate) and was isolated as an oil. MS (APCI): 310 $[M+H]^+$.

Example 46



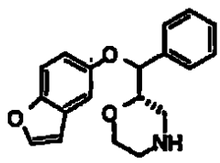
(S)-2-[(S)-(2-Isopropoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-isopropoxy phenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 328 $[M+H]^+$.

Example 47



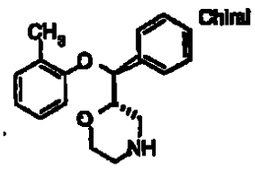
(R)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine was synthesized from 4-fluorophenol magnesium bromide and bromophenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 367 $[M+H]^+$.

Example 48



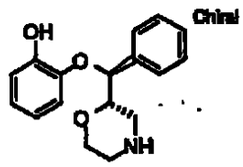
(S)-2-[(S)-(Benzofuran-5-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according General Procedure C employing the alternate etherification sequence (via the mesylate) and was isolated as an oil. MS (APCI): 310 $[M+H]^+$.

Example 49



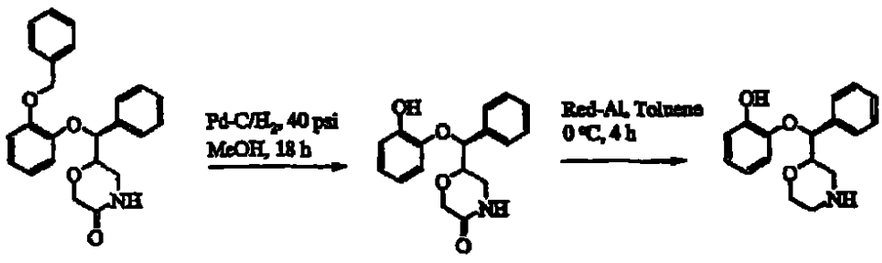
(S)-2-((S)-Phenyl-o-tolyloxy-methyl)-morpholine was synthesized from 2-methyl phenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 284 $[M+H]^+$.

Example 50



(2S,3S)-2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenol was synthesized from 2-benzyloxy phenol according to general procedure A with the following modification:

Scheme:



1 2 3

Experimental:

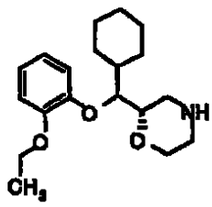
Step 1: Preparation of compound 2

A mixture of 1 (0.61 g, 1.568 mmol) and 10% Pd-C (0.22 g) in methanol: tetrahydrofuran (50 mL : 20 mL) was shaken under a hydrogen atmosphere (40 psi) for 18 hours. The mixture was filtered through a celite column and concentrated under reduced pressure to give phenol 2 as a thick viscous gum (Yield: 0.224 g, 47.8 %). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.58 (b s, 1H), 7.41-7.35 (m, 5H), 7.08 (b s, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.45 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.75 (d, 1H). MS (ES) m/z 300.09 $[C_{17}H_{17}NO_4+H]^+$.

Step 2: Preparation of compound 3

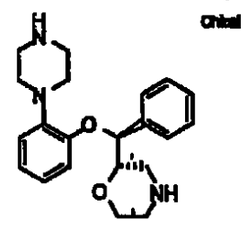
To a solution of morpholinone 2 (0.214 g, 0.750 mmol) in toluene (10 mL), Red-Al (65% solution in toluene, 1.5 mL) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was stirred at ice temperature for 4 h. Excess Red-Al was destroyed by dropwise addition of 2M NaOH solution (5 mL) and acidified to pH 2 with 6N HCl. The solution was neutralized with saturated $NaHCO_3$ and extracted with toluene (2 x 10 mL). The combined organic extract was washed with brine and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified on a column of silica gel (ethyl acetate: methanol, 80:20) to give morpholine compound 3 as a colorless solid (Yield: 0.062 g, 31%), mp 156-158 °C. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ: 7.45-7.38 (m, 5H), 6.97 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.42 (m, 1H). MS (ES) m/z 285.98 $[C_{17}H_{19}NO_3+H]^+$. Analysis: Calcd for $C_{17}H_{19}NO_3$ (0.5 H_2O) C, 69.37; H, 6.85; N, 4.76. Found: C, 69.68; H, 5.45; N, 4.44.

Example 51



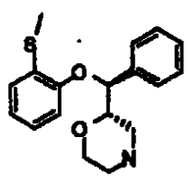
(S)-2-[(S)-Cyclohexyl-(2-ethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized from cyclohexylmagnesium bromide and 2-ethoxy phenol according to general procedure C and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 320 $[M+H]^+$.

Example 52



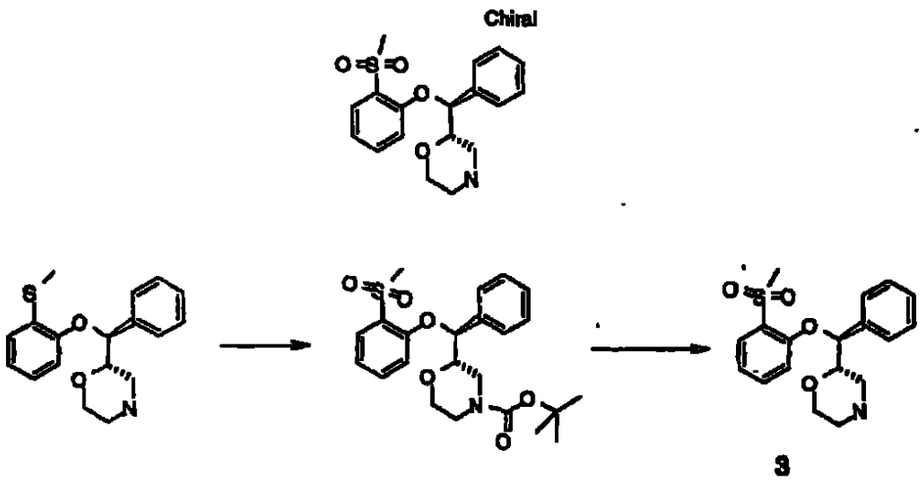
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine was synthesized according to general procedures A and B and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 354 $[M+H]^+$.

Example 53



(S)-2-[(S)-(2-Methylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-Methanesulfanyl phenol according to general procedure A and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 314 $[M+H]^+$.

Example 54



3

(S)-2-[(S)-(2-Methanesulfonyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from 2-[(2-Methanelsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine according to the following procedure:

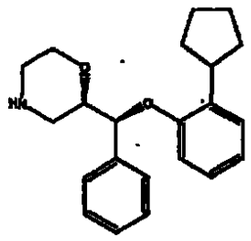
Step 1: The starting amine (250 mg, 0.85 mmol) was dissolved in THF (5 mL) with NaOH (1 M aq., 1.0 mL). To this stirred solution was added BOC2O (220 mg, 0.98 mmol) and the reaction mixture was stirred for 1 hour. The reaction was quench with water (30 mL) and extracted into 1:1 hexane:EtOAc (2X20 mL). The combined organics were washed with brine (40 mL), dried over Na_2SO_4, and concentrated to dryness. The material is clean except for some BOC2O which is still present.

Step 2: The starting alcohol (270 mg, 0.65 mmol) was dissolved in chloroform (3.2 mL) and mcpba (290 mg, 1.6 mmol) was added as a solution in chloroform (4.0 mL) at 0 C. After stirring for 4 hours, the reaction was filtered through cotton in a pipette and extracted with 5% aq. $NaHCO_3$ (2X10 mL). After concentration, NMR analysis of the crude shows clean conversion to a single product. This was purified on silica (25-70% EtOAc/hexanes) to give the product as a colorless foam.

Step 3: The starting material was dissolved in 4 M HCl (solution in dioxane) at 0 C. The reaction mixture was stirred for 1 h. When starting material was consumed (by TLC, 1 h), the reaction was concentrated to dryness and taken up in MeOH (with 5% HOAc). Purification on ion exchange (SCX, 1 g, loading in 5% HOAc./MeOH, washing with MeOH, eluting with 1M NH_3 in MeOH) gave a colorless sticky oil which was determined to

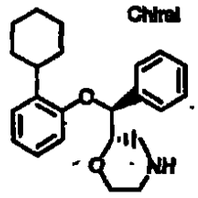
contain a single isomer by NMR. Optical rotation of this sample (41 mg/ mL in MeOH, 100mm path length, -3.713 degrees Arc) was -90 degrees and HPLC analysis of the sample indicated >98% purity. MS (APCI): 330 $[M+H]^+$.

Example 55



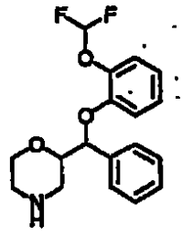
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopentyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to general procedure A and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 338 $[M+H]^+$.

Example 56



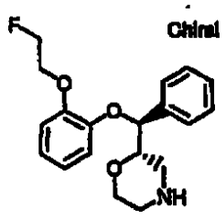
(S)-2-[(S)-(2-Cyclohexyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to general procedure A and was isolated as an oil. MS (APCI): 352 $[M+H]^+$.

Example 57



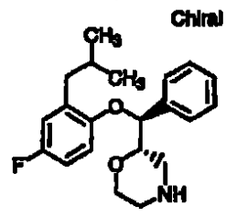
(S)-2-[(S)-(2-Difluoromethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to general procedure A and was isolated as an oil. MS (APCI): 336 $[M+H]^+$.

Example 58



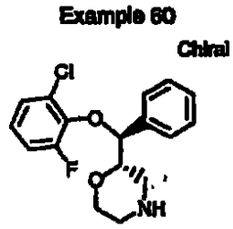
(S)-2-[(S)-[2-(2-Fluoro-ethoxy)-phenoxy]-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 332 $[M+H]^+$.

Example 59



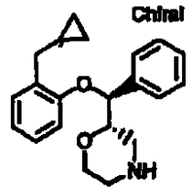
(S)-2-[(S)-(4-Fluoro-2-isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 344 $[M+H]^+$.

Example 60



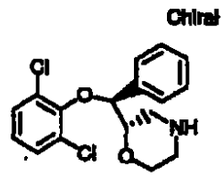
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-6-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 322 $[M+H]^+$.

Example 61



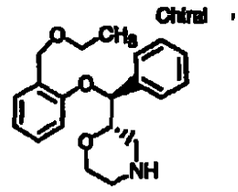
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopropylmethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 324 $[M+H]^+$.

Example 62



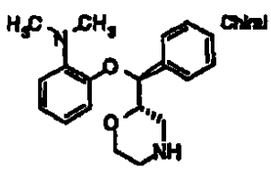
(S)-2-[(S)-(2,6-Dichloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 339 $[M+H]^+$.

Example 63



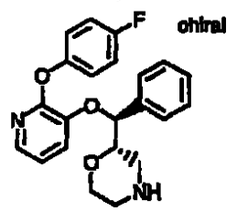
(S)-2-[(S)-(2-Ethoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from [2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol according to General Procedures A and F and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 328 $[M+H]^+$.

Example 64



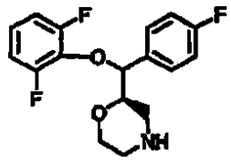
(2S,3S)-Dimethyl-[2-(morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-amine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 313 $[M+H]^+$.

Example 65



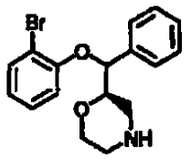
(S)-2-[(S)-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized from (S)-2-[(S)-(2-Bromo-pyridin-3-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine according to General Procedure A and the biaryl coupling reaction of General Procedure D and was isolated as a gummy solid. MS (APCI): 381 $[M+H]^+$.

Example 66



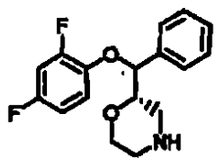
(R)-2-[(S)-(2,6-Difluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as its fumarate salt (white solid). MS (APCI): 324 $[M+H]^+$.

Example 67



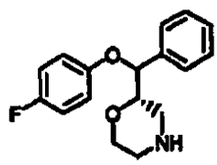
(R)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt (white solid). MS (APCI): 348 $[M+H]^+$.

Example 68



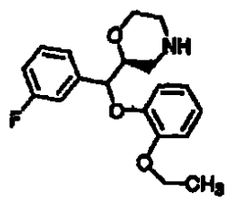
(S)-2-[(S)-(2,4-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt (white solid). MS (APCI): 308 $[M+H]^+$.

Example 69



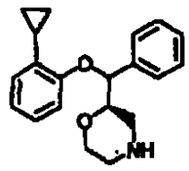
(S)-2-[(S)-(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt (white solid). MS (APCI): 288 $[M+H]^+$.

Example 70



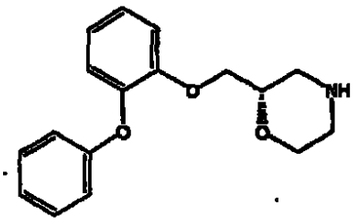
(R)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt (white solid). MS (APCI): 332 $[M+H]^+$.

Example 71



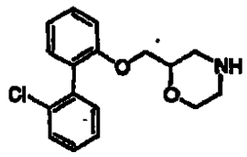
(R)-2-[(S)-(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt (white solid). MS (APCI): 310 $[M+H]^+$.

Example 72



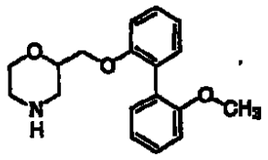
(S)-2-(2-Phenoxy-phenoxymethyl)-morpholine was prepared according to General Procedure D and was isolated as the hydrochloride salt MS (APCI): 310 $[M+H]^+$.

Example 73



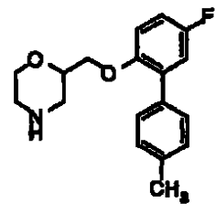
2-(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine was prepared by the biphenyl version of General Procedure D and was isolated as the hydrochloride salt MS (APCI): 304 $[M+H]^+$.

Example 74



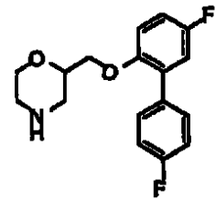
2-(2'-Methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine was prepared by the biphenyl version of General Procedure D and was isolated as the fumarate salt MS (APCI): 300 $[M+H]^+$.

Example 75



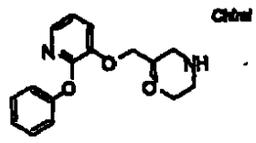
(R)- and (S)-2-(5-Fluoro-4'-methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine were independently prepared from the (R) and (S) morpholine alcohols by the biphenyl version of General Procedure D and was isolated as the fumarate salt MS (APCI): 302 $[M+H]^+$.

Example 76



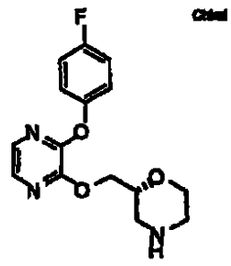
(R)- and (S)-2-(5,4'-Difluoro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine were independently prepared from the (R) and (S) morpholine alcohols by the biphenyl version of General Procedure D and was isolated as the fumarate salt MS (APCI): 306 $[M+H]^+$.

Example 77



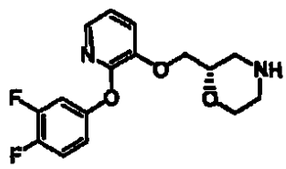
(R)-2-(2-Phenoxy-pyridin-3-yloxymethyl)-morpholine was prepared by the biaryl ether version of General Procedure D and was isolated as the fumarate salt MS (APCI): 287 $[M+H]^+$.

Example 78



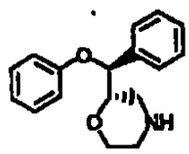
(S)-2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-pyrazin-2-yloxymethyl]-morpholine was prepared by using General Procedure D starting from 2,3-dichloropyrazine and was isolated as the hydrochloride salt MS (APCI): 287 $[M+H]^+$.

Example 79



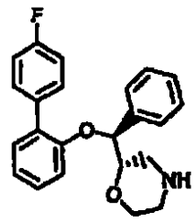
(S)-2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine was prepared by the biaryl ether version of General Procedure D and was isolated as the fumarate salt MS (APCI): 323 $[M+H]^+$.

Example 80



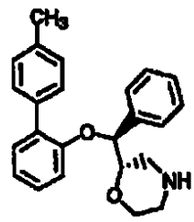
(S)-2-((S)-Phenoxy-phenyl-methyl)-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as an oil. MS (APCI): 270 $[M+H]^+$.

Example 81



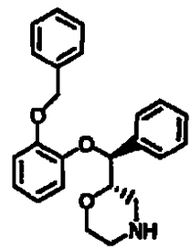
(S)-2-[(S)-(4'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedures A and B and was isolated as an oil. MS (APCI): 364 $[M+H]^+$.

Example 82



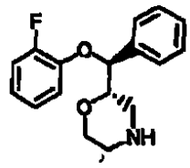
(S)-2-[(S)-(4'-Methyl-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedures A and B and was isolated as an oil. MS (APCI): 360 $[M+H]^+$.

Example 83



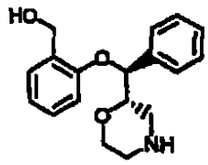
(S)-2-[(S)-(2-Benzyloxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as an oil. MS (APCI): 376 $[M+H]^+$.

Example 84



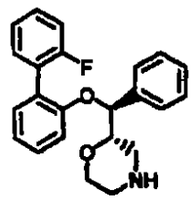
(S)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as an oil. MS (APCI): 288 $[M+H]^+$.

Example 85



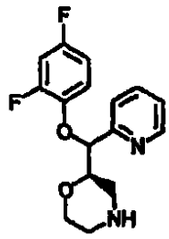
(2S, 3S)- [2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol was synthesized according to General Procedures A and F and was isolated a pale yellow oil. MS (APCI): 300 $[M+H]^+$.

Example 86



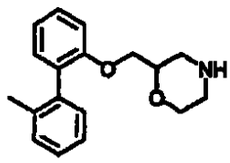
(S)-2-[(S)-(2'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedures A and B and was isolated as an oil. MS (APCI): 364 $[M+H]^+$.

Example 87



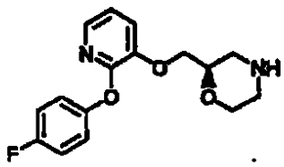
(2R, 3R)-2-[(2,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 307 $[M+H]^+$.

Example 88



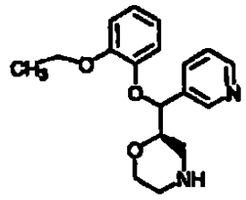
2-(2'-Methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine (racemic) was synthesized according to General Procedure D (biphenyl version) and was isolated as the hydrochloride salt. MS (APCI): 284 $[M+H]^+$.

Example 89



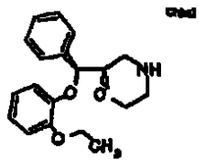
(2R)-2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure D and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 305 $[M+H]^+$.

Example 90



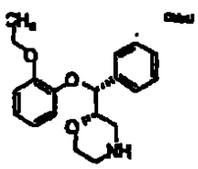
(2R)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white foam. MS (APCI): 315 $[M+H]^+$.

Example 91



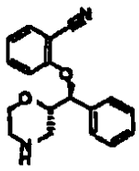
(R)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated as an foam. MS (APCI): 314 $[M+H]^+$.

Example 92



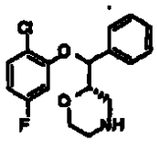
(S)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated as an foam. MS (APCI): 314 $[M+H]^+$.

Example 93



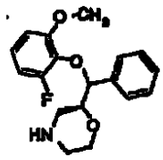
2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 294 $[M+H]^+$.

Example 94



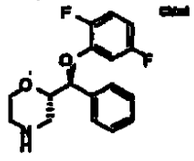
(2S)-2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 321 $[M+H]^+$.

Example 95



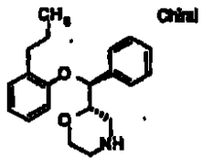
(2S)-2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 317 $[M+H]^+$.

Example 96



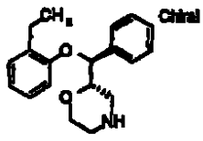
(2S)-2-[(S)-(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 305 $[M+H]^+$.

Example 97



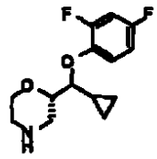
(2S)-2-[(S)-phenyl(2-propylphenoxy)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure A and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 311 $[M+H]^+$.

Example 98



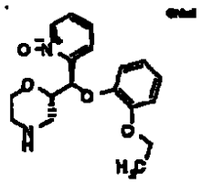
(2S)-2-[(S)-(2-ethylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure A and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 297 $[M+H]^+$.

Example 99



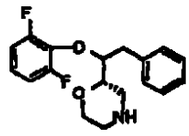
(2S)-2-[cyclopropyl(2,4-difluorophenoxy)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated a gum (mixture of diastereoisomers). MS (APCI): 269 $[M+H]^+$.

Example 100



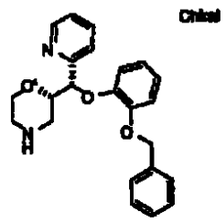
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure C with the following additional step: The starting amine was dissolved in DCM along with MTO and aq H_2O_2 was added. This was stirred at r.t. for 72 hours and was quenched by cautious addition (vigorous gas evolution, exotheric, use a very small amount of MnO_2) of MnO_2 and this bubbling mixture was vigorously stirred for 3 hours until gas evolution ceased. The phases were separated and the aq. phase extracted with CH_2Cl_2 (2X). The combined organic phases were concentrated to afford clean product. MS (APCI): 331 $[M+H]^+$.

Example 101



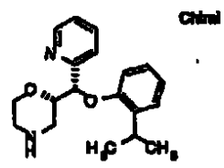
(2S)-2-[1-(2,6-difluorophenoxy)-2-phenylethyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated a gum (mixture of diastereoisomers). MS (APCI): 319 $[M+H]^+$.

Example 102



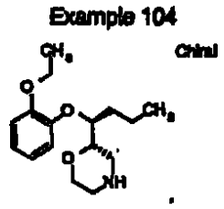
(2S)-2-[(S)-[2-(benzyloxy)phenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 376 $[M+H]^+$.

Example 103



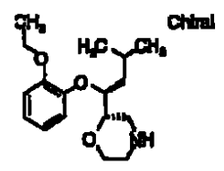
(2S)-2-[(S)-(2-isopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 312 $[M+H]^+$.

Example 104



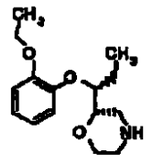
(2S)-2-[(1S)-1-(2-ethoxyphenoxy)butyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the fumarate salt (mixture of diastereoisomers). MS (APCI): 279 $[M+H]^+$.

Example 105



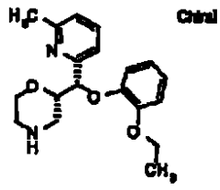
(2S)-2-[(1S)-1-(2-ethoxyphenoxy)-3-methylbutyl]morpholine was prepared according to General Procedure C and was isolated as the fumarate salt (mixture of diastereoisomers). MS (APCI): 293 $[M+H]^+$.

Example 106



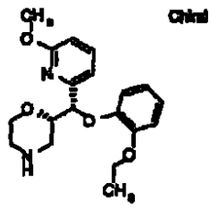
(2S)-2-[(S)-(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine and (2S)-2-[(R)-(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine were prepared according to General Procedure C and was isolated as a mixture of diastereoisomers. MS (APCI): 266 $[M+H]^+$.

Example 107



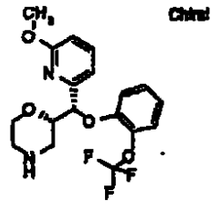
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(6-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 329 $[M+H]^+$.

Example 108



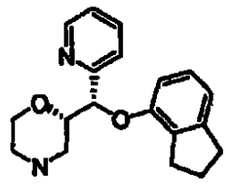
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 344 $[M+H]^+$.

Example 109



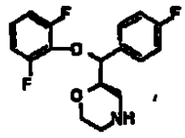
(2S)-2-[(S)-(6-methoxypyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 384 $[M+H]^+$.

Example 110



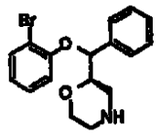
(2S)-2-[(S)-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the succinate salt. MS (APCI): 311 $[M+H]^+$.

Example 111



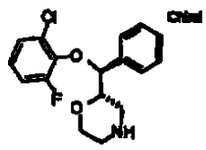
(2R)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 323 $[M+H]^+$.

Example 112



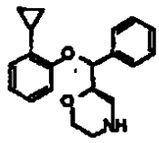
(2R)-2-[(2-bromophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 349 $[M+H]^+$.

Example 113



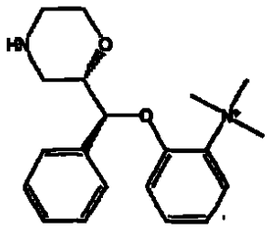
(2S)-2-[(S)-(2-chloro-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 322 $[M+H]^+$.

Example 114



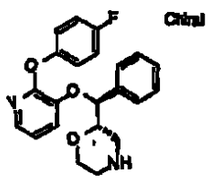
(2R)-2-[(2-cyclopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 310 $[M+H]^+$.

Example 115



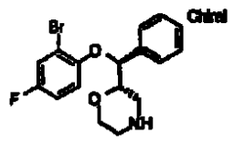
N,N,N-trimethyl-2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzenaminium was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 328 $[M+H]^+$.

Example 116

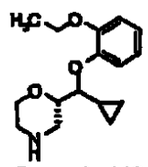


(2S)-2-[(S)-[[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 381 $[M+H]^+$.

Example 117



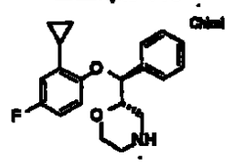
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI); 367 $[M+H]^+$.



Example 118

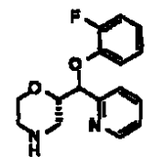
(2S)-2-[cyclopropyl(2-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 278 $[M+H]^+$.

Example 119



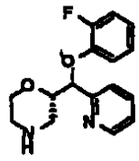
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedures A and B and was isolated as a white solid. MS (APCI): 328 $[M+H]^+$.

Example 120



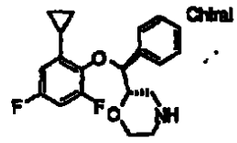
(2S)-2-[(S)-[2-fluorophenoxy)](pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 289 $[M+H]^+$.

Example 121



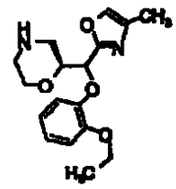
(2S)-2-[(R)-[2-fluorophenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 289 $[M+H]^+$.

Example 122



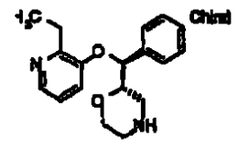
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-4,6-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedures A and B and was isolated as a white solid. MS (APCI): 346 $[M+H]^+$.

Example 123



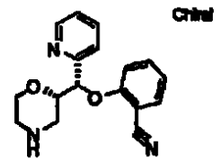
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 319 $[M+H]^+$.

Example 124



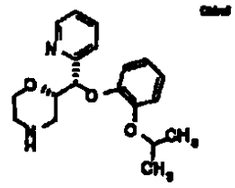
(2S)-2-[(S)-[(2-ethylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 299 $[M+H]^+$.

Example 125



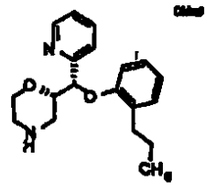
2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(pyridin-2-yl)methoxy]benzonitrile was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 296 $[M+H]^+$.

Example 126



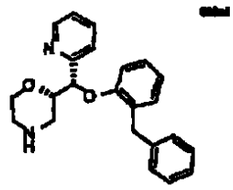
(2S)-2-[(S)-(2-isopropoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 329 $[M+H]^+$.

Example 127



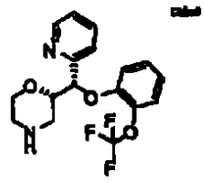
(2S)-2-[(S)-(2-propylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 313 $[M+H]^+$.

Example 128



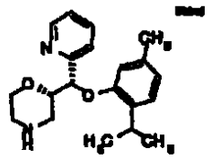
(2S)-2-[(S)-(2-benzylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 361 $[M+H]^+$.

Example 129



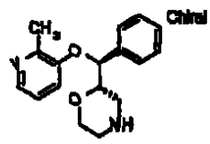
(2S)-2-((S)-pyridin-2-yl[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl)morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 355 $[M+H]^+$.

Example 130



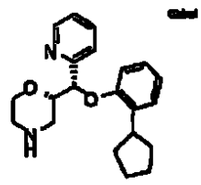
(2S)-2-[(S)-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 327 $[M+H]^+$.

Example 131



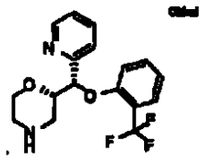
(2S)-2-[(S)-[(2-methylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 285 $[M+H]^+$.

Example 132



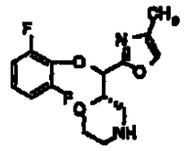
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopentylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 338 $[M+H]^+$.

Example 133



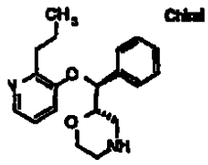
(2S)-2-((S)-pyridin-2-yl[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl)morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 339 $[M+H]^+$.

Example 134



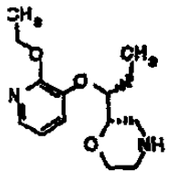
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a the fumarate salt (mixture of diastereoisomers). MS (APCI): 311 $[M+H]^+$.

Example 135



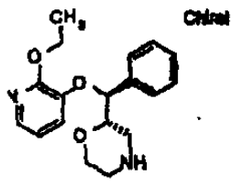
(2S)-2-{(S)-phenyl[(2-propylpyridin-3-yl)oxy]methyl}morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 313 $[M+H]^+$.

Example 136



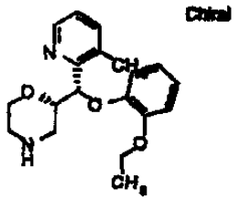
(2S)-2-{1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]propyl}morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a gummy oil containing a mixture of diastereoisomers. MS (APCI): 267 $[M+H]^+$.

Example 137



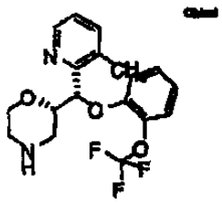
(2S)-2-[(S)-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 315 $[M+H]^+$.

Example 138



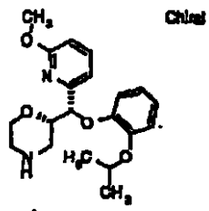
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(3-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 329 $[M+H]^+$.

Example 139



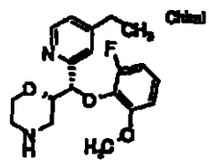
(2S)-2-[(S)-(3-methylpyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 369 $[M+H]^+$.

Example 140



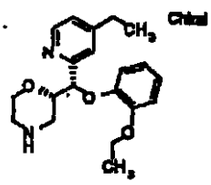
(2S)-2-[(S)-(2-isopropoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 359 $[M+H]^+$.

Example 141



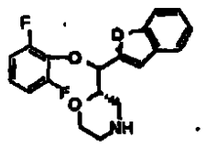
(2S)-2-[(S)-(4-ethylpyridin-2-yl)(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 347 $[M+H]^+$.

Example 142



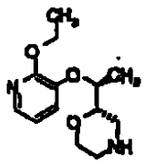
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(4-ethylpyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 343 $[M+H]^+$.

Example 143



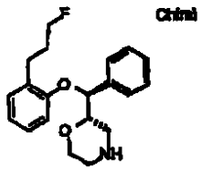
(2S)-2-[1-benzofuran-2-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid containing a mixture of diastereoisomers. MS (APCI): 346 $[M+H]^+$.

Example 144



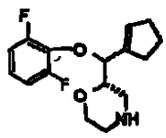
(2S)-2-{(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl}morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 253 $[M+H]^+$.

Example 145



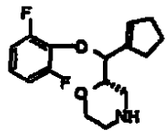
(2S)-2-[(S)-[2-(3-fluoropropyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 330 $[M+H]^+$.

Example 146



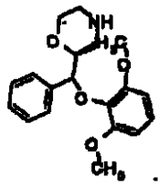
(2S)-2-[(S)-cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid containing a mixture of diastereoisomers. MS (APCI): 296 $[M+H]^+$.

Example 147



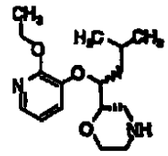
(2S)-2-[(R)-cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 296 $[M+H]^+$.

Example 148



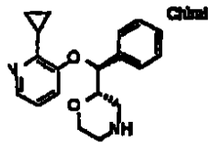
(2S)-2-[(2,6-dimethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 330 $[M+H]^+$.

Example 149



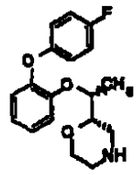
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-3-methylbutyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 295 $[M+H]^+$.

Example 150



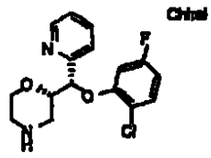
(2S)-2-[(S)-[(2-cyclopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedures A and B and was isolated as a white solid. MS (APCI): 311 $[M+H]^+$.

Example 151



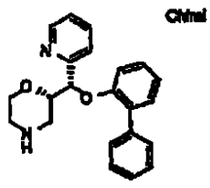
(2S)-2-{1-[2-(4-fluorophenoxy)phenoxy]ethyl}morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 318 $[M+H]^+$.

Example 152



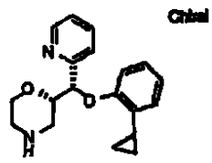
(2S)-2-[(S)-(2-chloro-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 324 $[M+H]^+$.

Example 153



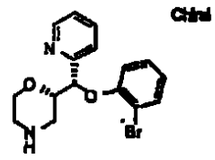
(2S)-2-[(S)-(biphenyl-2-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 347 $[M+H]^+$.

Example 154



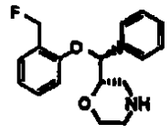
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 311 $[M+H]^+$.

Example 155



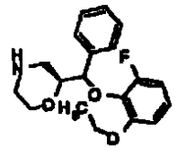
(2S)-2-[(S)-(2-bromophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 350 $[M+H]^+$.

Example 156



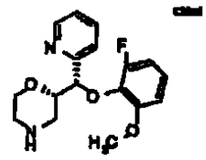
(2S)-2-[[2-(fluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 302 $[M+H]^+$.

Example 157



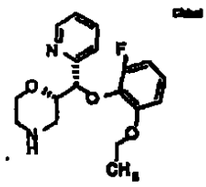
(2S)-2-[(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 332 $[M+H]^+$.

Example 158



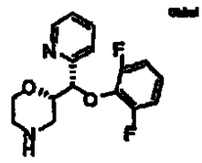
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 319 $[M+H]^+$.

Example 159



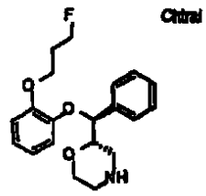
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 333 $[M+H]^+$.

Example 160



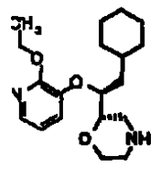
(2S)-2-[(S)-(2,6-difluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 307 $[M+H]^+$.

Example 161



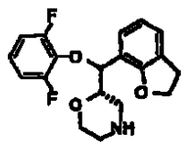
(2S)-2-[(S)-[2-(3-fluoropropoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 346 $[M+H]^+$.

Example 162



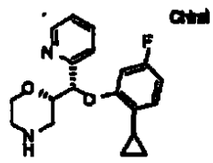
(2S)-2-{(1S)-2-cyclohexyl-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl}morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 335 $[M+H]^+$.

Example 163



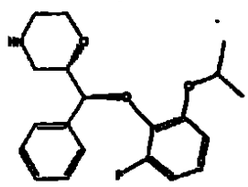
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 348 $[M+H]^+$.

Example 164



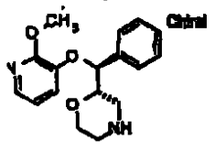
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedures E and B and was isolated as a white solid. MS (APCI): 329 $[M+H]^+$.

Example 165



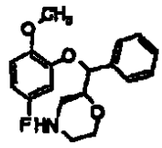
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-isopropoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 346 $[M+H]^+$.

Example 166



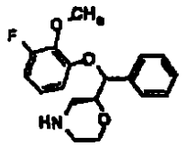
(2S)-2-[(S)-[(2-methoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 301 $[M+H]^+$.

Example 167



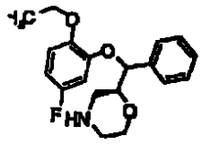
(2S)-2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 319 $[M+H]^+$.

Example 168



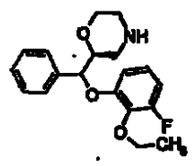
(2S)-2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 318 $[M+H]^+$.

Example 169



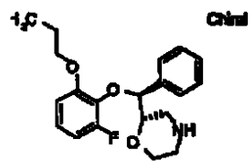
(2S)-2-[(2-ethoxy-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 332 $[M+H]^+$.

Example 170



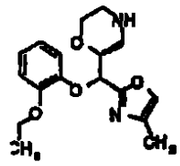
(2S)-2-[(2-ethoxy-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 332 $[M+H]^+$.

Example 171



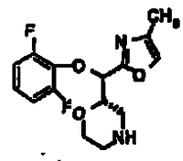
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-propoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 346 $[M+H]^+$.

Example 172



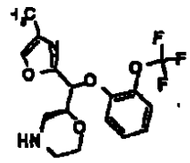
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 319 $[M+H]^+$.

Example 173



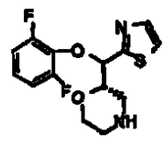
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 311 $[M+H]^+$.

Example 174



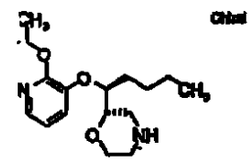
(2S)-2-[(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 359 $[M+H]^+$.

Example 175



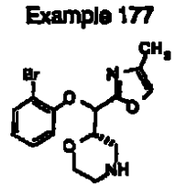
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 313 $[M+H]^+$.

Example 176



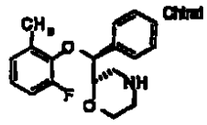
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]pentyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 295 $[M+H]^+$.

Example 177



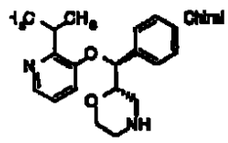
(2S)-2-[(2-bromophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 354 $[M+H]^+$.

Example 178



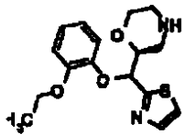
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 302 $[M+H]^+$.

Example 179



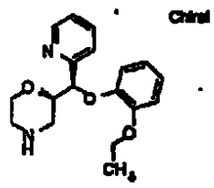
(2S)-2-[(S)-[(2-isopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 313 $[M+H]^+$.

Example 180



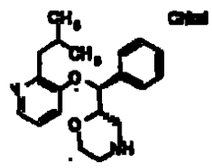
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 321 $[M+H]^+$.

Example 181



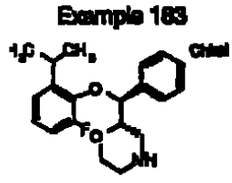
(2R)-2-[(R)-(2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized from the R morpholine alcohol according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 315 $[M+H]^+$.

Example 182



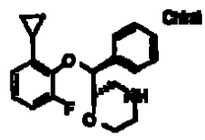
(2S)-2-[(S)-[(2-isobutylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 327 $[M+H]^+$.

Example 183



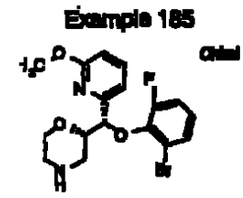
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-isopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 330 $[M+H]^+$.

Example 184



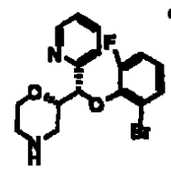
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 328 $[M+H]^+$.

Example 185



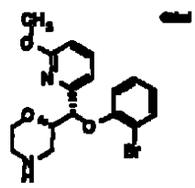
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-6-fluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 398 $[M+H]^+$.

Example 186



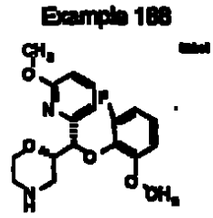
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 368 $[M+H]^+$.

Example 187

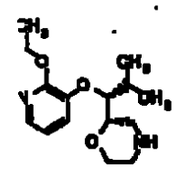


(2S)-2-[(S)-(2-bromophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 380 $[M+H]^+$.

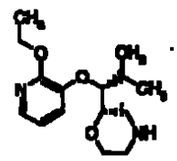
Example 188



(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 349 $[M+H]^+$.

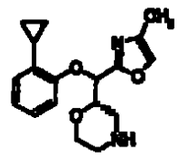


Example 189



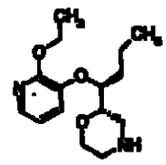
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-methylpropyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 281 $[M+H]^+$.

Example 190



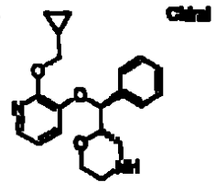
(2S)-2-[(2-cyclopropylphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 315 $[M+H]^+$.

Example 191



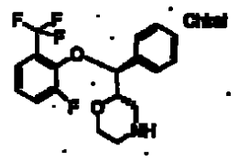
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]butyl]morpholine was synthesized according to General Procedure C and was isolated as a white solid. MS (APCI): 281 $[M+H]^+$.

Example 192



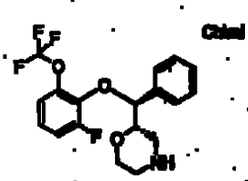
(2S)-2-[(S)-[2-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 341 $[M+H]^+$.

Example 193



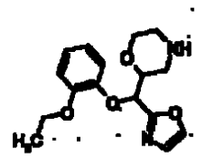
(2S)-2-[(S)-[2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 356 $[M+H]^+$.

Example 194



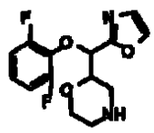
(2S)-2-[(S)-[2-fluoro-6-(trifluoromethoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure A and was isolated as a white solid. MS (APCI): 372 $[M+H]^+$.

Example 195



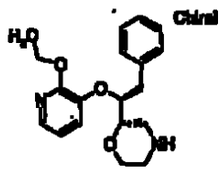
(S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid containing a mixture of diastereoisomers. MS (APCI): 305 $[M+H]^+$.

Example 196



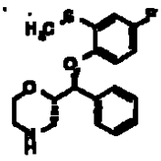
(S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid containing a mixture of diastereoisomers. MS (APCI): 297 $[M+H]^+$.

Example 197



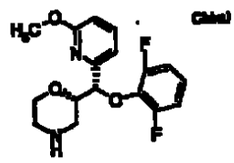
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-phenylethyl]morpholine was synthesized according to General Procedure E and was isolated as a white solid. MS (APCI): 329 $[M+H]^+$.

Example 198



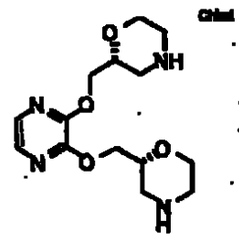
(2S)-2-[(S)-[4-fluoro-2-(methylthio)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 335 $[M+H]^+$.

Example 199



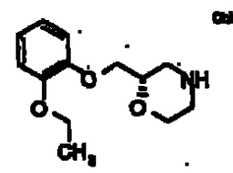
(2S)-2-[(S)-(2,6-difluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine was prepared according to General Procedure E and was isolated as the fumarate salt. MS (APCI): 337 $[M+H]^+$.

Example 200



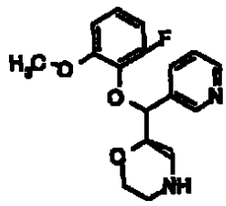
(2R,2'R)-2,2'-[pyrazine-2,3-diylbis(oxymethylene)]dimorpholine was prepared by using General Procedure D starting from 2,3-dichloropyrazine and was isolated as the hydrochloride salt MS (APCI): 311 $[M+H]^+$.

Example 201



(S)-2-[2-Ethoxy-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine was synthesized via General Procedure D and was isolated as a gummy oil. MS (APCI): 238 $[M+H]^+$.

Example 202



(2R)-2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-3-yl)methyl]morpholine was prepared by using General Procedure C starting from 3-bromopyridine and 2-fluoro-6-methoxyphenol and was isolated as a gummy solid containing a mixture of diastereoisomers. MS (APCI): 319 $[M+H]^+$.

Pharmaceutical Composition Examples

In the following Examples, the term 'active compound' or 'active ingredient' refers to a compound according to the present invention above or in a suitable combination with another active agent for example an A2D ligand, an SRI an atypical antipsychotic, etc., and/or a pharmaceutically acceptable salt or solvate, according to the present invention.

(i) Tablet compositions

The following compositions A and B can be prepared by wet granulation of ingredients (a) to (c) and (a) to (d) with a solution of povidone, followed by addition of the magnesium stearate and compression.

Composition A

		mg/tablet	mg/tablet
(a)	Active ingredient	250	250
(b)	Lactose B.P.	210	26
(c)	Sodium Starch Glycollate	20	12
(d)	Povidone B.P.	15	9
(e)	Magnesium Stearate	5	3
		500	300

Composition B

		mg/tablet	mg/tablet
(a)	Active ingredient	250	250
(b)	Lactose	150	150
(c)	Avicel PH 101	60	26
(d)	Sodium Starch Glycollate	20	12
(e)	Povidone B.P.	15	9

(f)	Magnesium Stearate	5	3
		500	300

Composition C

	mg/tablet
Active Ingredient	100
Lactose	200
Starch	50
Povidone	5
Magnesium Stearate	4
	359

The following compositions D and E can be prepared by direct compression of the admixed ingredients. The lactose used in formulation E is of the direct compression type.

Composition D

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Magnesium Stearate	4
Pregelatinised Starch NF15	146
	400

Composition E

	mg/tablet
Active Ingredient	250
Magnesium Stearate	5
Lactose	145
Avicel	100
	500

Composition F (Controlled release composition)

		mg/tablet
(a)	Active Ingredient	500
(b)	Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M Premium)	112
(c)	Lactose B.P.	53
(d)	Povidone B.P.C.	28
(e)	Magnesium Stearate	7

The composition can be prepared by wet granulation of ingredients (a) to (c) with a solution of povidone, followed by addition of the magnesium stearate and compression.

Composition G (Enteric-coated tablet)

Enteric-coated tablets of Composition C can be prepared by coating the tablets with 25mg/tablet of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) of a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

Composition H (Enteric-coated controlled release tablet)

Enteric-coated tablets of Composition F can be prepared by coating the tablets with 50mg/tablet of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl- cellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) of a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

(ii) Capsule compositions

Composition A

Capsules can be prepared by admixing the ingredients of Composition D above and filling two-part hard gelatin capsules with the resulting mixture. Composition B (infra) may be prepared in a similar manner.

Composition B

		mg/capsule
(a)	Active ingredient	250
(b)	Lactose B.P.	143

(c)	Sodium Starch Glycollate	25
(d)	Magnesium Stearate	2
		420

Composition C

		mg/capsule
(a)	Active Ingredient	250
(b)	Macrogol 4000 BP	350
		600

Capsules can be prepared by melting the Macrogol 4000 BP, dispersing the active ingredient in the melt and filling two-part hard gelatin capsules therewith.

Composition D	mg/capsule
Active Ingredient	250
Lecithin	100
Arachis Oil	100
	450

Capsules can be prepared by dispersing the active ingredient in the lecithin and arachis oil and filling soft, elastic gelatin capsules with the dispersion.

Composition E (Controlled release capsule)		mg/capsule
(a)	Active Ingredient	250
(b)	Microcrystalline Cellulose	125
(c)	Lactose BP	125
(d)	Ethyl Cellulose	13
		513

The controlled release capsule formulation can be prepared by extruding mixed ingredients (a) to (c) using an extruder, then spheronising and drying the extrudate. The dried pellets are coated with a release controlling membrane (d) and filled into two-part, hard gelatin capsules.

Composition F (Enteric capsule)		mg/capsule
(a)	Active ingredient	250
(b)	Microcrystalline Cellulose	125
(c)	Lactose BP	125
(d)	Cellulose Acetate Phthalate	50
(e)	Diethyl Phthalate	5
		555

The enteric capsule composition can be prepared by extruding mixed ingredients (a) to (c) using an extruder, then spheronising and drying the extrudate. The dried pellets are coated with an enteric membrane (d) containing a plasticizer (e) and filled into two-part, hard gelatin capsules.

Composition G (Enteric-coated controlled release capsule)

Enteric capsules of Composition E can be prepared by coating the controlled-release pellets with 50mg/capsule of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) of a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

(iii) Intravenous injection composition

Active ingredient	0.200g
Sterile, pyrogen-free phosphate buffer (pH 9.0) to	10 ml

The active ingredient is dissolved in most of the phosphate buffer at 35-40°C, then made up to volume and filtered through a sterile micropore filter into sterile 10 ml glass vials (Type 1) which are sealed with sterile closures and overseals.

(iv) Intramuscular injection composition

Active ingredient	0.20 g
Benzyl Alcohol	0.10 g
Glycofurol 75	1.45 g
Water for Injection q.s. to	3.00 ml

The active ingredient is dissolved in the glycofurol. The benzyl alcohol is then added and dissolved, and water added to 3 ml. The mixture is then filtered through a sterile micropore filter and sealed in sterile 3 ml glass vials (Type 1).

(v) Syrup composition

Active Ingredient	0.25g
Sorbitol Solution	1.50g
Glycerol	1.00g
Sodium Benzoate	0.005g
Flavour	0.0125ml
Purified Water q.s. to	5.0ml

The sodium benzoate is dissolved in a portion of the purified water and the sorbitol solution added. The active ingredient is added and dissolved. The resulting solution is mixed with the glycerol and then made up to the required volume with the purified water.

(vi) Suppository composition

	mg/suppository
Active Ingredient	250
Hard Fat, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	1770
	2020

One-fifth of the Witepsol H15 is melted in a steam-jacketed pan at 45°C maximum. The active ingredient is sifted through a 200lm sieve and added to the molten base with mixing, using a Silverson fitted with a cutting head, until a smooth dispersion is achieved. Maintaining the mixture at 45°C, the remaining Witepsol H15 is added to the suspension which is stirred to ensure a homogenous mix. The entire suspension is then passed through a 250lm stainless steel screen and, with continuous stirring, allowed to cool to 40°C. At a temperature of 38-40°C, 2.02g aliquots of the mixture are filled into suitable plastic moulds and the suppositories allowed to cool to room temperature.

(vii) Pessary composition

	mg/pessary
Active Ingredient	250
Anhydrous Dextrose	380
Potato Starch	363
Magnesium Stearate	7

1000

The above ingredients are mixed directly and pessaries prepared by compression of the resulting mixture.

(viii) Transdermal composition

Active ingredient	200mg
Alcohol USP	0.1ml
Hydroxyethyl cellulose	

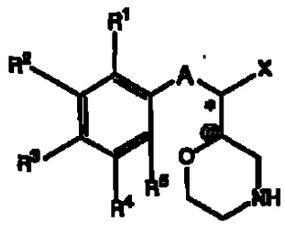
The active ingredient and alcohol USP are gelled with hydroxyethyl cellulose and packed in a transdermal device with a surface area of $10cm^2$..

All references cited herein are incorporated by reference in their entirety and for all purposes.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



I

and pharmaceutically acceptable salts or derivatives thereof, wherein:

A is O or S;

X is aryl, a heterocycle, benzofused bicyclo, -C_1-C_{10}alkyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_5-C_8cycloalkenyl, -$(CH_2)_nC_3$-C_8 cycloalkyl, fused cycloalkyl, H, SCF_3, hydroxy-C_1-C_8 alkyl, -C_1-C_8alkoxy, -C_1-C_8alkoxyC_1-C_8alkoxy, -$(CH_2)_nS$-C_1-C_8alkyl, -$(CH_2)_nSO_2$-C_1-C_8alkyl; wherein each group is optionally substituted by one or more substituents independently selected from -C_1-C_8 alkyl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, aryl, heterocycle, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -$CON(C_1$-C_8alkyl$)_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, -C_1-C_4alkoxy, -SCF_3, SO_2, -C_1-C_8alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_4alkylNR'R", NR'R", with the proviso that when X is phenyl, substituted phenyl, C_1-C_4 unsubstituted alkyl, halo-substituted C_1-C_4 alkyl, unsubstituted C_3-C_8 cycloalkyl, or halo-substituted C_3-C_8 cycloalkyl, then * and @ are either (R,S) or (S,R);

R^1-R^5 are independently selected from is H, -C_1-C_8 alkyl, aryl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkenyl, -C_5-C_8 cycloalkenyl, -$(CH_2)_nC_3$-C_8 cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, -O-aryl, heterocycle, SO_2, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -$CON(C_1$-C_8alkyl$)_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, -C_1-C_4alkoxyC_1-C_8alkyl, -SCF_3, -C_1-C_8alkyl-SO_2, -C_1-C_8alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, C_1-C_4alkylNR'R", and NR'R", and when two of the groups R^1-R^5 are attached to the ring can form a benzofused bicyclo ring comprising a phenyl group fused to a 5 or 6 membered

carbocyclic ring or a phenyl group fused to a 5 or 6 membered heterocyclic group containing at least one of N, O, or S heteroatom and wherein each of the groups -C_1-C_8 alkyl, aryl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_3-C_8cycloalkenyl, -C_1-C_8 alkoxy, heterocycle may be optionally substituted by one or more of the following groups: aryl, heterocycle, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -$CON(H)C_1$-C_8alkyl, -$CON(C_1$-C_8alkyl)$_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, C_1-C_8alkoxy, C_1-C_8alkyl, -SCF_3, -C_1-C_8alkylSO$_2$, -C_1-C_8alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_8alkylNR'R", and NR'R";

R' and R" are independently C_1-C_8alkyl or H;

n is 1 to 5;

* denotes a first chiral center; and

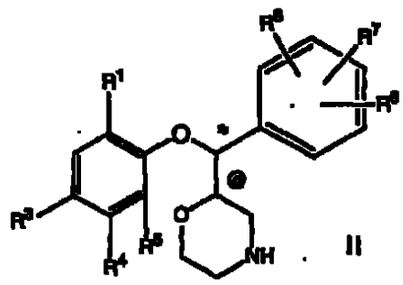
● denotes a second chiral center.

2. A compound according to claim 1, wherein R^1 is C_1-C_8alkyl, halogen, OH, CN, -SC_1-C_8alkyl, CH_2OC_1-C_8alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, or C_1-C_8alkoxy.

3. A compound according to claim 1, wherein R^1 is CN or –SC_1-C_8alkyl.

4. A compound according to claim 1, wherein R^3, R^4, and R^5 are not all substituted at the same time.

5. A compound of Formula II:



II

and pharmaceutically acceptable salts or derivatives thereof, wherein:

R^1 and R^6, R^7 and R^8 are independently selected from H, -C_1-C_8 alkyl, aryl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_2-C_8 alkenyl, -C_3-C_8 cycloalkenyl, -$(CH_2)_nC_3$-C_8 cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, -O-aryl, heterocycle, -SO_2, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3,

$-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, $-CON(H)C_1-C_6$alkyl, $-CON(C_1-C_6alkyl)_2$, hydroxy-C_1-C_6alkyl, $-C_1-C_4$alkoxyC_1-C_6alkyl, $-SCF_3$, $-C_1-C_6$alkyl-SO_2, $-C_1-C_4$alkyl-S-C_1-C_4alkyl, $-C_1-C_4$alkyl-S-, $-C_1-C_4$alkylNR'R", and NR'R", and wherein each of the groups $-C_1-C_6$ alkyl, aryl, $-C_3-C_8$cycloalkyl, $-C_2-C_6$alkenyl,

$-C_3-C_8$cycloalkenyl, $-C_1-C_6$ alkoxy, aryl, heterocycle may be optionally substituted by one or more of the following groups: $-C_1-C_6$alkyl, aryl, heterocycle, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, $-CON(H)C_1-C_6$alkyl, $-CON(C_1-C_6alkyl)_2$, hydroxy-C_1-C_6alkyl, $-C_1-C_6$alkoxyC_1-C_6alkyl, $-C_1-C_6$alkoxy, $-SCF_3$, $-C_1-C_6$alkylSO$_2$, $-C_1-C_4$alkyl-S-, C_1-C_6alkyl, $-C_1-C_4$alkyl-S-, $-C_1-C_4$alkylNR'R", and NR'R";

R' and R" are independently $-C_1-C_6$alkyl or H;

n is 1 to 5;

R^3 is H or F;

R^4 is H or F, however, when R^3 is F, R^4 is not F;

R^5 is H, halogen, C_1-C_6alkyl, C_1-C_6alkoxy, $-S-C_1-C_6$alkyl, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-$, $-OCF_3$, or $-SCF_3$; and

* denotes a first chiral center; and

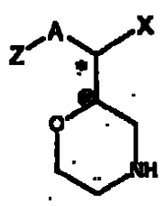
● denotes a second chiral center with the proviso that when R^1 is methyl, -O-methyl, O-ethyl, Cl and R^2-R^5 is H, then * and ● are either (S,R) or (R,S) and further, when R^1 is –O-methyl and R^2-R^5 are H, -O-methyl, Cl or methyl, then * and ● are either (S,R) or R,S).

6. A compound according to claim 5, wherein R^1 is $-C_1-C_6$alkyl, halogen, -OH, -CN, $-SC_1-C_6$alkyl, $-CH_2OC_1-C_6$alkyl, $-C_3-C_6$cycloalkyl, $-C_1-C_6$alkoxy, pyridyl, phenyl, or substituted phenyl.

7. A compound according to claim 5, wherein R^1 is F, $-C_1-C_6$alkyl or -CN .

8. A compound according to claim 16, wherein R^3, R^4, and R^5 are not all substituted at the same time.

9. A compound of Formula III:



III

and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable salts or derivatives thereof, wherein:

A is O;

Z is non-phenyl heteraryl selected from pyridine, furan, thiophene, naphthalene, naphthyridine, pyrazole, pyrazine, pyrimidine, thiazole, oxazole, isoxazole, triazole, tetrazole; or a phenyl ring fused to a heterocycle containing N, O, or S; wherein each of the heteroaryls can be optionally substituted by one or more of the substituents independently selected from heterocycle, -C_3-C_8 cycloalkyl, phenyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_3-C_8cycloalkenyl, -$(CH_2)_n$$C_3$-$C_8$ cycloalkyl, -C_5-C_8 fused cycloalkyl , aryl, H, -SCF_3, hydroxy-C_1-C_8 alkyl, -C_1-C_8 alkoxy, -O-aryl, -$(CH_2)_n$S-C_1-C_8alkyl, -C_1-C_8alkyl-SO_2-, -$(CH_2)_n$$SO_2$-$C_1$-$C_8$alkyl, -$C_1$-$C_8$alkyl-S-, -$C_1$-$C_4$alkylNR'R", or NR'R", wherein any of the previous groups is optionally substituted by one or more substituents independently selected from -C_1-C_8 alkyl, -C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, substituted or unsubstituted aryl, heterocycle, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -CON(C_1-C_8alkyl)$_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, -SCF_3, -C_1-C_8alkylSO$_2$-, -C_1-C_4alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_4, alkylNR'R", and NR'R";

X is heterocycle, aryl, C_1-C_8 alkyl, -C_2-C_8alkenyl, -C_3-C_8cycloalkenyl, benzofused bicyclic,

-C_3-C_8 cycloalkyl, -$(CH_2)_n$$C_3$-$C_8$ cycloalkyl, -C_5-C_8 fused cycloalkyl, H, -SCF_3, hydroxy-C_1-C_8 alkyl, -C_1-C_8alkoxy, -C_1-C_8alkyl, -$(CH_2)_n$S-C_1-C_8alkyl, -$(CH_2)_n$$SO_2$-$C_1$-$C_8$alkyl, wherein each of the groups is optionally substituted by one or more substituents independently selected from -C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8cycloalkyl, -C_1-C_8 alkoxy, aryl, heterocycle, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)C_1-C_8alkyl, -CON(C_1-C_8alkyl)$_2$, hydroxy-C_1-C_8alkyl, -SCF_3, -C_1-C_8alkylSO$_2$-, -C_1-C_4alkyl-S-C_1-C_4alkyl, -C_1-C_4alkyl-S-, -C_1-C_4alkylNR'R", and NR'R";

R' and R" are independently C_1-C_8alkyl or H;

n is 1 to 6;

* denotes a first chiral center; and

@ denotes a second chiral center.

10. A compound according to claim 9, wherein Z is pyridyl.

11. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any of claims 1, 5, and 9 and a pharmaceutically acceptable carrier.

12. A method of treating a disorder or condition selected from the group consisting of norepinephrine dysfunction, single episodic or recurrent major depressive disorders, dysthymic disorders, depressive neurosis and neurotic depression, melancholic depression including anorexia, weight loss, insomnia, early morning waking or psychomotor retardation; atypical depression (or reactive depression) including increased appetite, hypersomnia, psychomotor agitation or irritability, seasonal affective disorder and pediatric depression; bipolar disorders or manic depression, including bipolar I disorder, bipolar II disorder and cyclothymic disorder; conduct disorder; disruptive behavior disorder; behavioral disturbances associated with mental retardation, autistic disorder, and conduct disorder; anxiety disorders such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobias, for example, specific animal phobias, social anxiety, social phobia (including social anxiety disorder), obsessive-compulsive disorder and related spectrum disorders, stress disorders including post-traumatic stress disorder, acute stress disorder and chronic stress disorder, and generalized anxiety disorders; borderline personality disorder; schizophrenia and other psychotic disorders, for example, schizophreniform disorders; schizoaffective disorders, delusional disorders, brief psychotic disorders, shared psychotic disorders, psychotic disorders with delusions or hallucinations, psychotic episodes of anxiety, anxiety associated with psychosis, psychotic mood disorders including severe major depressive disorder; mood disorders associated with psychotic disorders including acute mania and depression associated with bipolar disorder; mood disorders associated with schizophrenia; delirium, dementia, and amnestic and other cognitive or neurodegenerative disorders, including Parkinson's disease (PD), Huntington's disease (HD), Alzheimer's disease, senile dementia, dementia of the Alzheimer's type, memory disorders, loss of executive function, vascular dementia, and other dementias, including, due to HIV disease, head trauma, Parkinson's disease, Huntington's disease, Pick's disease, Creutzfeldt-Jakob disease, or due to multiple etiologies; movement disorders including akinesias, dyskinesias, including familial paroxysmal dyskinesias, spasticities, Tourette's syndrome, Scott syndrome, PALSYS and akinetic-rigid syndrome; extra-pyramidal movement disorders including medication-induced movement disorders, including, neuroleptic-induced Parkinsonism, neuroleptic malignant syndrome, neuroleptic-induced acute dystonia, neuroleptic-induced acute akathisia, neuroleptic-induced tardive dyskinesia and medication-induced postural tremour; addictive disorders and withdrawal syndrome, chemical dependancies and addictions including dependencies on, or addictions to, alcohol, heroin, cocaine, benzodiazepines, psychoactive substances, nicotine, or phenobarbitol and behavioral addictions including addiction to gambling; ocular disorders including glaucoma and ischemic retinopathy; addictive disorders including those due to alcohol, nicotine, and other psychoactive substances and withdrawal syndrome, adjustment disorders including

depressed mood, anxiety, mixed anxiety and depressed mood, disturbance of conduct, and mixed disturbance of conduct and mood; age-associated learning and mental disorders anorexia nervosa; apathy; attention-deficit (or other cognitive) disorders due to general medical conditions including attention-deficit disorder (ADD) and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and it's recognized sub-types; bulimia nervosa; chronic fatigue syndrome; pain; chronic pain; cyclothymic disorder; depression including adolescent depression and minor depression; fibromyalgia and other somatoform disorders including somatization disorder; conversion disorder; pain disorder; hypochondriasis; body dysmorphic disorder; undifferentiated somatoform disorder; and somatoform NOS; incontinence including stress incontinence; genuine stress incontinence; and mixed incontinence; urinary disorders; premature ejaculation; inhalation disorders; intoxication disorders including alcohol addiction; mania; migraine headaches; obesity including reducing the weight of obese or overweight patients; oppositional defiant disorder; peripheral neuropathy; diabetic neuropathy; post-herpetic neuralgia; premenstrual dysphoric disorder including premenstrual syndrome and late luteal phase dysphoric disorder; sleep disorders including narcolepsy, insomnia and enuresis; specific developmental disorders; selective serotonin reuptake inhibition (SSRI) "poop out" syndrome; and TIC disorders including Tourette's Disease in a mammal, including a human, comprising administering to a mammal in need of such treatment an amount of a compound of the formulae I, II, or III, or a compound as defined in any of claims 1, 5, or 9.

13. A method of treatment of attention deficit hyperactivity disorder, urinary disorders, pain, premature ejaculation, or fibromyalgia, in a mammal in need thereof, which comprises administering to the mammal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound as defined in any of claims 1, 5, or 9.

14. A compound selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts, enantiomers and diastereomers:

2-[Phenyl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-vinyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Benzyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-pyridin-4-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;

2-[(Naphthalen-1-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-pyridin-3-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Phenoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-benzoic acid ethyl ester;
2-[(4'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(2-Ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-pyridin-2-yl-methoxy)-benzonitrile;
2-[(2-Fluorophenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methoxy)-benzonitrile;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[Pyridin-3-yl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[(1-Oxy-pyridin-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2-Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
2-[[2-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2,6-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine;
2-[1-(2-Ethoxy-phenoxy)-3-methyl-butyl]-morpholine;
2-[(2-Allyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-pyridin-3-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[Phenyl-(2-p-tolyl-pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Isopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(Benzofuran-6-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Isopropoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(Benzofuran-5-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(Phenyl-o-tolyloxy-methyl)-morpholine;
2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenol;
2-[Cyclohexyl-(2-ethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;

2-[Phenyl-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Methylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Methanesulfonyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopentyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclohexyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Difluoromethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[[2-(2-Fluoro-ethoxy)-phenoxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(4-Fluoro-2-isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Chloro-6-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopropylmethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2,6-Dichloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
Dimethyl-[2-(morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-amine;
2-[[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2,6-Difluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2,4-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
2-[(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-(2-Phenoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
2-(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(2'-Methoxy-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(5-Fluoro-4'-methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(5,4'-Difluoro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-(2-Phenoxy-pyridin-3-yloxymethyl)-morpholine;
2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-pyrazin-2-yloxymethyl]-morpholine;
2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
2-(Phenoxy-phenyl-methyl)-morpholine;
2-[(4'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(4'-Methyl-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Benzyloxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
[2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol;
2-[(2'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
2-(2'-Methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;

2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile;
2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[phenyl(2-propylphenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-ethylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[cyclopropyl(2,4-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-(2,6-difluorophenoxy)-2-phenylethyl]morpholine;
2-[[2-(benzyloxy)phenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-isopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-(2-ethoxyphenoxy)butyl]morpholine;
2-[1-(2-ethoxyphenoxy)-3-methylbutyl]morpholine;
2-[(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(6-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(6-methoxypyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2,3-dihydro-1H-inden-4-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-chloro-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
N,N,N-trimethyl-2-[morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzenaminium;
2-[([2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]oxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromo-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[cyclopropyl(2-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[[2-fluorophenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-4,6-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[(2-ethylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[morpholin-2-yl(pyridin-2-yl)methoxy]benzonitrile;
2-[(2-isopropoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-propylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-benzylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[pyridin-2-yl[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2-isopropyl-5-methylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;

2-[[(2-methylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopentylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[pyridin-2-yl[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-(phenyl[(2-propylpyridin-3-yl)oxy]methyl)morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]propyl]morpholine;
2-[[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(3-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(3-methylpyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2-isopropoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(4-ethylpyridin-2-yl)(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-ethylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-benzofuran-2-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl]morpholine;
2-[[2-(3-fluoropropyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
2-[(2,6-dimethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-3-methylbutyl]morpholine;
2-[[(2-cyclopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[1-[2-(4-fluorophenoxy)phenoxy]ethyl]morpholine;
2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(biphenyl-2-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[2-(fluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[2-(3-fluoropropoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[2-cyclohexyl-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-isopropoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[[(2-methoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxy-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

2-[(2-fluoro-6-propoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]pentyl]morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[[(2-isopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[[(2-isobutylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-isopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropyl-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromo-6-fluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromo-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-bromophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-methylpropyl]morpholine;
2-[(2-cyclopropylphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]butyl]morpholine;
2-[[2-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[[2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[[2-fluoro-6-(trifluoromethoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-phenylethyl]morpholine;
2-[[4-fluoro-2-(methylthio)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(2,6-difluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2,2'-[pyrazine-2,3-diylbis(oxymethylene)]dimorpholine;
2-[2-Ethoxy-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine; and
2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-3-yl)methyl]morpholine.

15. A compounds selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts, enantiomers and diastereomers:

(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Ethylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;

(S)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-vinyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Methoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Benzyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-pyridin-4-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(Naphthalen-1-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-pyridin-3-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Phenoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2S,3S)-2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-benzoic acid ethyl ester;
(S)-2-[((S)-4'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-(2-Ethoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(R)-(2-Chloro-4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;
(2S, 3S)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-2-yl-methoxy)-benzonitrile;
(2S, 3R)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-2-yl-methoxy)-benzonitrile;
(S)-2-[(S)-(2-Fluorophenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(2S, 3R)-2-(Morpholin-2-yl-pyridin-3-yl-methoxy)-benzonitrile;
(2R, 3R)-2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(2S, 3R)-2-[(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-Pyridin-3-yl-(2-trifluoromethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(R)-(2-,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[((S)-1-Oxy-pyridin-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2'-Chloro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2R, 3R)-(2--Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2--Fluoro-6-methoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-[2-(4-Fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2,6-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine;
(2S,3-*R*)-2-[2-Cyclohexyl-1-(2-ethoxy-phenoxy)-ethyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-1-(2-Ethoxy-phenoxy)-3-methyl-butyl]-morpholine;

(S)-2-[(S)-(2-Allyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Bromo-pyridin-3-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-p-tolyl-pyridin-3-yloxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Isopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(Benzofuran-6-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Isopropoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(Benzofuran-5-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-((S)-Phenyl-o-tolyloxy-methyl)-morpholine;
(2S,3S)-2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenol;
(S)-2-[(S)-Cyclohexyl-(2-ethoxy-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-Phenyl-(2-piperazin-1-yl-phenoxy)-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Methylsulfanyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Methanesulfonyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopentyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclohexyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Difluoromethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-[2-(2-Fluoro-ethoxy)-phenoxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4-Fluoro-2-isobutyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Chloro-6-fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Cyclopropylmethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2,6-Dichloro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Ethoxymethyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2S,3S)-Dimethyl-[2-(morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-amine;
(S)-2-[(S)-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxy]-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2,6-Difluoro-phenoxy)-(4-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Bromo-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2,4-Difluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-(3-fluoro-phenyl)-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Cyclopropyl-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-(2-Phenoxy-phenoxymethyl)-morpholine;
(R)-2-(5-Fluoro-4'-methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(S)-2-(5-Fluoro-4'-methyl-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(R)-2-(5,4'-Difluoro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(S)-2-(5,4'-Difluoro-biphenyl-2-yloxymethyl)-morpholine;
(R)-2-(2-Phenoxy-pyridin-3-yloxymethyl)-morpholine;

(S)-2-[3-(4-Fluoro-phenoxy)-pyrazin-2-yloxymethyl]-morpholine;
(S)-2-[2-(3,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
(S)-2-((S)-Phenoxy-phenyl-methyl)-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(4'-Methyl-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Benzyloxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(S)-(2-Fluoro-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2S, 3S)- [2-(Morpholin-2-yl-phenyl-methoxy)-phenyl]-methanol;
(S)-2-[(S)-(2'-Fluoro-biphenyl-2-yloxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(2R, 3R)-2-[(2,4-Difluoro-phenoxy)-pyridin-2-yl-methyl]-morpholine;

(2R)-2-[2-(4-Fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine;
(2R)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-pyridin-3-yl-methyl]-morpholine;
(R)-2-[(S)-(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
(S)-2-[(R)-(2-Ethoxy-phenoxy)-phenyl-methyl]-morpholine;
2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzonitrile;
(2S)-2-[(2-chloro-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,5-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-phenyl(2-propylphenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[cyclopropyl(2,4-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(1-oxidopyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-(2,6-difluorophenoxy)-2-phenylethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-(benzyloxy)phenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-isopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-(2-ethoxyphenoxy)butyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-(2-ethoxyphenoxy)-3-methylbutyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(R)-(2,3-difluorophenoxy)(3-fluorophenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(6-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-((S)-(6-methoxypyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]
methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-fluorophenyl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(2-bromophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-chloro-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(2-cyclopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;

N,N,N-trimethyl-2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(phenyl)methoxy]benzenaminium;
(2S)-2-[(S)-[[2-(4-fluorophenoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[cyclopropyl(2-ethoxyphenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-4-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-fluorophenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(R)-[2-fluorophenoxy](pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-4,6-difluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-ethylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
2-[(S)-(2S)-morpholin-2-yl(pyridin-2-yl)methoxy]benzonitrile;
(2S)-2-[(S)-(2-isopropoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-propylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-benzylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-((S)-pyridin-2-yl[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl)morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-methylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopentylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-((S)-pyridin-2-yl[2-(trifluoromethyl)phenoxy]methyl)morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-((S)-phenyl[(2-propylpyridin-3-yl)oxy]methyl)morpholine;
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]propyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(3-methylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-((S)-(3-methylpyridin-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl)morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-isopropoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(4-ethylpyridin-2-yl)(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxyphenoxy)(4-ethylpyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-benzofuran-2-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-(3-fluoropropyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(R)-cyclopent-1-en-1-yl(2,6-difluorophenoxy)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2,6-dimethoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-3-methylbutyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-cyclopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[1-[2-(4-fluorophenoxy)phenoxy]ethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-chloro-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(biphenyl-2-yloxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;

(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropylphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[[2-(fluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-ethoxy-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,6-difluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-(3-fluoropropoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-2-cyclohexyl-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]ethyl]morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(2,3-dihydro-1-benzofuran-7-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-5-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-isopropoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-methoxypyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(5-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(3-fluoro-2-methoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxy-5-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxy-3-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-propoxyphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)[2-(trifluoromethoxy)phenoxy]methyl] morpholine;
(2S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]pentyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-bromophenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-isopropylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-thiazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2R)-2-[(R)-(2-ethoxyphenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[(2-isobutylpyridin-3-yl)oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-isopropylphenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-cyclopropyl-6-fluorophenoxy)(phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-6-fluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromo-6-fluorophenoxy)(pyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-bromophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl] morpholine;
(2S)-2-[1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-methylpropyl]morpholine;
(2S)-2-[(2-cyclopropylphenoxy)(4-methyl-1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;

(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]butyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[[2-(cyclopropylmethoxy)pyridin-3-yl]oxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-fluoro-6-(trifluoromethyl)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[2-fluoro-6-(trifluoromethoxy)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(S)-2-[(2-ethoxyphenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(S)-2-[(2,6-difluorophenoxy)(1,3-oxazol-2-yl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(1S)-1-[(2-ethoxypyridin-3-yl)oxy]-2-phenylethyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-[4-fluoro-2-(methylthio)phenoxy](phenyl)methyl]morpholine;
(2S)-2-[(S)-(2,6-difluorophenoxy)(6-methoxypyridin-2-yl)methyl]morpholine;
(2R,2'R)-2,2'-[pyrazine-2,3-diylbis(oxymethylene)]dimorpholine;
(S)-2-[2-Ethoxy-pyridin-3-yloxymethyl]-morpholine; and
(2R)-2-[(2-fluoro-6-methoxyphenoxy)(pyridin-3-yl)methyl]morpholine.

COMPUESTOS DE MORFOLINA SUSTITUIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Esta invención se refiere a materiales y a procedimientos para prevenir o tratar un trastorno o afección del sistema nervioso central y en particular a un procedimiento para tratar o prevenir el trastorno por falta de atención con hiperactividad ("ADHD") administrando un compuesto que inhibe la recaptación de norepinefrina. Tales compuestos también se denominan en la bibliografía inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina (NRI).

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD) tiene una incidencia estimada en niños en edad escolar del 3-5%, y se caracteriza por los síntomas principales de hiperactividad, carácter impulsivo y/o falta de atención. Los síntomas de atención de ADHD pueden tratarse satisfactoriamente con estimulantes psicomotrices tales como metilfenidato (Ritalin). La clonidina, un agonista del adrenoceptor α_2, trata los síntomas agresivos y oposicionales. Hay posibilidades de efectos secundarios significativos tanto con el metilfenidato como con la clonidina, que hacen que sea importante identificar otros fármacos que tienen una eficacia similar o mejor con menores efectos secundarios y menor tendencia al abuso.

ADHD es uno de los trastornos psiquiátricos infantiles más comunes y parece ser también una enfermedad psiquiátrica común, normalmente no reconocida, en adultos (T. Spencer, y col., *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 (Suppl. 7), 759-768). Este trastorno, que comienza en la infancia, puede ir seguido de una expresión de síntomas toda la vida (por ejemplo, falta de atención y/o

carácter impulsivo) (JB. Schweitzer, y col., *Med Clin North Am*, Mayo de 2001, 85:3, 757-777). El ADHD puede cambiar sus manifestaciones ya que se desarrolla desde la vida preescolar hasta la vida adulta (DP. Cantwell, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Agosto de 1996, 35 (8), 978-987; J. Elia, y col. *N Eng J Med*, Marzo de 1999, 340 (10), 780-788; EE. Nolan, y col., *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Febrero de 2001, 40 (2), 241-249).

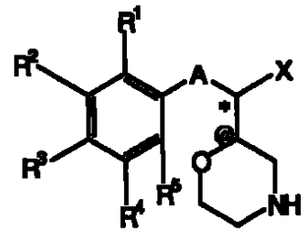
El diagnóstico de ADHD se basa en la evaluación clínica (M. Dulcan, y col. *M, J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, Octubre de 1997, 36 (Suppl. 10), 85S-121S; *National Institutes of Health*, 1998). "La principal característica de ADHD es un patrón persistente de falta de atención y/o caracter hiperactivo-impulsivo que es más frequente y grave que el que normalmente se observa en individuos con un nivel de desarrollo comparativo" (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994). Para ser diagnosticados con ADHD, los pacientes deben mostrar síntomas de ADHD que provoquen deterioro antes de los siete años, y los síntomas deben desarrollarse durante más de seis meses en al menos dos escenarios (por ejemplo, colegio [o trabajo] y hogar). (Véase DSM-IV).

Se conocen varios compuestos NRI. La atomoxetina, un NRI, está disponible actualmente en el mercado (Strattera®, Eli Lilly) y se está empezando a usar mucho para el tratamiento clínico de ADHD tanto en niños como en adultos. La atomoxetina representa un tratamiento no estimulante para ADHD. Se espera que el número de pacientes con ADHD tratados aumente como resultado de la introducción de la atomoxetina y de mejores iniciativas educativas. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de tratamientos de

ADHD que proporcionen más eficacia que los tratamientos actualmente disponibles.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

y a sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

A es O o S;

X es arilo, un heterociclo, biciclo benzocondensado, -alquilo C_1-C_{10}, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquilo condensado, H, SCF_3, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_8-alcoxi C_1-C_8, -$(CH_2)_n$S-alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_nSO_2$-alquilo C_1-C_8; donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_1-C_8, -cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_8, arilo, heterociclo, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_4, $-SCF_3$, SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R", NR'R", con la condición de que cuando X sea fenilo, fenilo sustituido, alquilo C_1-C_4 no sustituido, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con halo, entonces * y @ sean (R,S) o (S,R);

R^1-R^5 se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_1-C_8, arilo, -cicloalquilo C_3-C_8, -alquenilo C_1-C_6, cicloalquenilo C_5-C_8, -$(CH_2)_n$cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_8, -O-arilo, heterocicio, SO_2, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_8, -SCF_3, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R" y cuando dos de los grupos R^1-R^5 se unen al anillo pueden formar un anillo biciclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado conun grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S y donde cada uno de los grupos -alquilo C_1-C_8, arilo, -cicloalquilo C_3-C_8, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, -alcoxi C_1-C_8, heterocicio puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: arilo, heterocicio, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, -SCF_3, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

R' y R" son independientemente alquilo C_1-C_8 o H;

n es de 1 a 5;

* indica un primer centro quiral; y

@ indica un segundo centro quiral.

Un aspecto más de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R^1 es alquilo C_1-C_8, halógeno, OH, -CN, -S-alquilo C_1-C_8, -CH_2O-alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_8, fenilo, fenilo sustituido o piridilo.

Un aspecto más de la invención se refiere a compuestos en los que R^1 es alcoxi C_1-C_6, F, -alquilo C_1-C_6 o -CN. Otros aspectos se refieren a compuestos en los que R^3, R^4 y R^5 no están todos sustituidos a la vez.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos en los que al menos dos de R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno.

Otro aspecto más de la invención se refiere a compuestos en los que R^3, R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H, F, Cl y -O-alquilo C_1-C_6.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que X es un heterociclo.

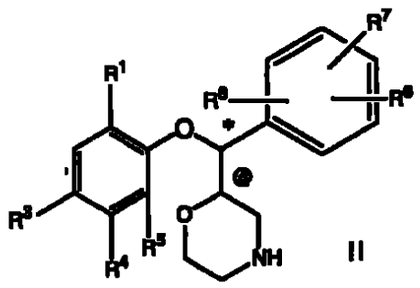
Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que el heterociclo es piridilo, tiazolilo, pirazol, oxazol, benzofurano o dihidrobenzofurano.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que el piridilo es un grupo 2-piridilo.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que R^2 es hidrógeno.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que la conformación de tanto @ como * es S,S.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula II



II

y a sales o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde:

R^1 y R^6, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_1-C_8, arilo, -cicloalquilo C_3-C_8, -alquenilo C_2-C_8, cicloalquenilo C_5-C_8, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_3-C_8, alcoxi C_1-C_8, -O-arilo, heterociclo, $-SO_2$, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_8, $-SCF_3$, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R" y donde cada uno de los grupos alquilo -C_1-C_8, arilo, -cicloalquilo C_3-C_8, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, -alcoxi C_1-C_8, arilo, heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: -alquilo C_1-C_8, arilo, heterociclo, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo,C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_8, $-SCF_3$, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

R' y R" son independientemente -alquilo C_1-C_8 o H;

n es de 1 a 5;

R^3 es H o F;

R^4 es H o F, sin embargo, cuando R^3 es F, R^4 no es F;

R^5 es H, halógeno, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, -S-alquilo C_1-C_8, -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-, $-OCF_3$ o $-SCF_3$; y

* indica un primer centro quiral; y

@ indica un segundo centro quiral con la condición de que cuando R^1 sea metilo, -O-metilo, -O-etilo, Cl y R^3-R^8 sea H, entonces * y @ sean (S,R) o

(R,S) y además, cuando R^1 es -O-metilo y R^6-R^8 son H, -O-metilo, Cl o metilo entonces * y @ son (S,R) o (R,S).

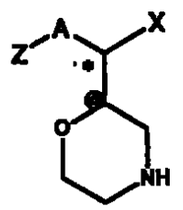
Un aspecto más de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R^1 es alquilo C_1-C_6, halógeno, OH, -CN, -S-alquilo C_1-C_6, -CH_2O-alquilo C_1-C_6, -cicloalquilo C_3-C_6, -alcoxi C_1-C_6, piridilo, fenilo o fenilo sustituido.

Un aspecto más de la invención se refiere a compuestos en los que R^1 es -alcoxi C_1-C_6, F, alquilo C_1-C_6 o -CN. Otros aspectos se refieren a compuestos en los que R^3, R^4 y R^5 no están todos sustituidos a la vez.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que al menos dos de R^3, R^4 y R^5 son hidrógeno.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que la conformación de tanto @ como * es S,S.

Otro aspecto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula III



III.

y sales o derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables de los mismos, donde:

A es O;

Z es heteroarilo no fenilo seleccionado entre piridina, furano, tiofeno, naftaleno, naftiridina, pirazol, pirazina, pirimidina, tiazol, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol; o un anillo de fenilo condensado con un heterociclo que contiene N, O o S; donde cada uno de los heteroarilos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados independientemente entre

heterocicilo, -cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, -$(CH_2)_n$cicloalquilo C_3-C_8, -cicloalquilo C_5-C_9 condensado, arilo, H, -SCF_3, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -alcoxi C_1-C_6, -O-arilo, -$(CH_2)_n$S-alquilo C_1-C_6, -alquil C_1-C_6-SO_2, -$(CH_2)_nSO_2$-alquilo C_1-C_6, -alquil C_1-C_6-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" o NR'R", donde cualquiera de los grupos anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_1-C_6, -cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_6, arilo sustituido o no sustituido, heterocicilo, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_6, -CON(alquilo C_1-C_6)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -SCF_3, -alquil C_1-C_6-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

X es heterocicilo, arilo, alquilo C_1-C_6, -alquenilo C_2-C_6, -cicloalquenilo C_5-C_8, biciclo benzocondensado, -cicloalquilo C_3-C_8, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_3-C_8, -cicloalquilo C_5-C_9 condensado, H, -SCF_3, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -alcoxi C_1-C_6, -alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_n$S-alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_nSO_2$-alquilo C_1-C_6, donde cada uno de los grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_6, arilo, heterocicilo, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_6, -CON(alquilo C_1-C_6)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -SCF_3, -alquil C_1-C_6-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

R' y R" son independientemente alquilo C_1-C_6 o H;

n es de 1 a 5;

* indica un primer centro quiral; y

@ indica un segundo centro quiral.

Un aspecto más de la invención se refiere a compuestos en los que Z es piridilo. Otro aspecto más de la presente invención se refiere a compuestos en los que la conformación de tanto @ como * es S,S.

Los compuestos de la invención incluyen los siguientes compuestos y sus sales, enantiómeros y diastereómeros farmacéuticamente aceptables:

2-[fenil-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-etilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-vinil-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-trifluorometil-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-bencil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-piridin-4-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(naftalen-1-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-piridin-3-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-fenoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

éster etílico del ácido 2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-benzoico;

2-[(4'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

2-(morfolin-2-il-piridin-2-il-metoxi)-benzonitrilo;

2-[(2-fluorofenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-(morfolin-2-il-piridin-3-il-metoxi)-benzonitrilo;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[piridin-3-il-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(1-oxi-piridin-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

[(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

2-{[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina;

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-3-metil-butil]-morfolina;

2-[(2-alil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-piridin-3-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-*p*-tolil-piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-isopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(benzofuran-6-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-isopropoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(benzofuran-5-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-(fenil-o-toliloxi-metil)-morfolina;

2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenol;

2-[ciclohexil-(2-etoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-piperazin-1-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-metilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-metanosulfonil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopentil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclohexil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-difluorometoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[[2-(2-fluoro-etoxi)-fenoxi]-fenil-metil]-morfolina;

2-[(4-fluoro-2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopropilmetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2,6-dicloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-etoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

dimetil-[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-amina;

2-[[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2,6-difluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(4-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-(3-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-(2-fenoxi-fenoximetil)-morfolina;

2-(2'-cloro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(2'-metoxi-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(5,4'-difluoro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(2-fenoxi-piridin-3-iloximetil)-morfolina;

2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-iloximetil]-morfolina;

2-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

2-(fenoxi-fenil-metil)-morfolina;

2-[(4'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(4'-metil-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-benciloxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol;

2-[(2'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

2-(2'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo;

2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2,5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[fenil(2-propilfenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-etilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[ciclopropil(2,4-difluorofenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(1-oxidopiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[1-(2,6-difluorofenoxi)-2-feniletil]morfolina;

2-[[2-(benciloxi)fenoxi](piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-isopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[1-(2-etoxifenoxi)butil]morfolina;

2-[1-(2-etoxifenoxi)-3-metilbutil]morfolina;

2-[(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(6-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(6-metoxipiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]morfolina;

2-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-cloro-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

N,*N*,*N*-trimetil-2-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]bencenaminio;

2-[[[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-bromo-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[ciclopropil(2-etoxifenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[[2-fluorofenoxi](piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-4,6-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[[(2-etilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[morfolin-2-il(piridin-2-il)metoxi]benzonitrilo;

2-[(2-isopropoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-propilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bencilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-{piridin-2-il[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2-isopropil-5-metilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[(2-metilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopentilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-{piridin-2-il[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-{fenil[(2-propilpiridin-3-il)oxi]metil}morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]propil}morfolina;

2-[[(2-etoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(3-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

2-{(3-metilpiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2-isopropoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(4-etilpiridin-2-il)(2-fluoro-6-metoxifenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(4-etilpiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[1-benzofuran-2-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

2-[[2-(3-fluoropropil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

2-[(2,6-dimetoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-3-metilbutil}morfolina;

2-[[(2-ciclopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-{1-[2-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etil}morfolina;

2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(bifenil-2-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[2-(fluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[2-(3-fluoropropoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-{2-ciclohexil-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-isopropoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[[(2-metoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(5-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-propoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-{(4-metil-1,3-oxazol-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]pentil}morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[[(2-isopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[(2-isobutilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-isopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-bromo-6-fluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bromo-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-metilpropil}morfolina;

2-[(2-ciclopropilfenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]butil}morfolina;

2-{[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[[2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-feniletil}morfolina;

2-[[4-fluoro-2-(metiltio)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2,2'-[pirazina-2,3-diilbis(oximetileno)]dimorfolina;

2-[2-etoxi-piridin-3-iloximetil]-morfolina; y

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-3-il)metil]morfolina.

Los compuestos de la invención también incluyen los siguientes compuestos y sus sales, enantiómeros y diastereómeros farmacéuticamente aceptables:

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-etilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-vinil-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(S)-(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-trifluorometil-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-bencil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piridin-4-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(naftalen-1-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piridin-3-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-fenoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

éster etílico del ácido (2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-benzoico;

(*S*)-2-[((*S*)-4'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*R*)-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

(2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-piridin-2-il-metoxi)-benzonitrilo;

(2*S*,3*R*)-2-(morfolin-2-il-piridin-2-il-metoxi)-benzonitrilo;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-fluorofenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(2*S*,3*R*)-2-(morfolin-2-il-piridin-3-il-metoxi)-benzonitrilo;

(2*R*,3*R*)-2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(2*S*,3*R*)-2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-piridin-3-il-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*R*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[((*S*)-1-oxi-piridin-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*R*,3*R*)-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina;

(2*S*,3*R*)-2-[2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-1-(2-etoxi-fenoxi)-3-metil-butil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-alil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-piridin-3-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-*p*-tolil-piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(benzofuran-6-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(benzofuran-5-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-((*S*)-fenil-*o*-toliloxi-metil)-morfolina;

(2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenol;

(*S*)-2-[(*S*)-ciclohexil-(2-etoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piperazin-1-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-metilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-metanosulfonil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopentil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclohexil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-difluorometoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-{(*S*)-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenoxi]-fenil-metil}-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4-fluoro-2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropilmetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2,6-dicloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-etoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*S*,3*S*)-dimetil-[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-amina;

(*S*)-2-[(*S*)-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2,6-difluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-(3-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-(2-fenoxi-fenoximetil)-morfolina;

(*R*)-2-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*S*)-2-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*R*)-2-(5,4'-difluoro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*S*)-2-(5,4'-difluoro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*R*)-2-(2-fenoxi-piridin-3-iloximetil)-morfolina;

(*S*)-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-iloximetil]-morfolina;

(*S*)-2-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

(*S*)-2-((*S*)-fenoxi-fenil-metil)-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4'-metil-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-benciloxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*S*,3*S*)- [2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol;

(*S*)-2-[(*S*)-(2'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*R*,3*R*)-2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

(2*R*)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

(2*R*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo;

(2*S*)-2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-fenil(2-propilfenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[ciclopropil(2,4-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(1-oxidopiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[1-(2,6-difluorofenoxi)-2-feniletil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-(benciloxi)fenoxi](piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(2-etoxifenoxi)butil]morfolina;

(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(2-etoxifenoxi)-3-metilbutil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*R*)-(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(6-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(6-metoxipiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(2-bromofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(2-ciclopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

N,N,N-trimetil-2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(fenil)metoxi]bencenaminio;

(2*S*)-2-[(*S*)-[[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[ciclopropil(2-etoxifenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluorofenoxi)](piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*R*)-[2-fluorofenoxi)](piridin-2-il)metil]morfolina;

(2S)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-4,6-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-etilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(piridin-2-il)metoxi]benzonitrilo;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-propilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bencilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(*S*)-piridin-2-il[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropil-5-metilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-metilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopentilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(*S*)-piridin-2-il[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(*S*)-fenil[(2-propilpiridin-3-il)oxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]propil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(3-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(*S*)-(3-metilpiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(4-etilpiridin-2-il)(2-fluoro-6-metoxifenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(4-etilpiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[1-benzofuran-2-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-(3-fluoropropil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*R*)-ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-dimetoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-3-metilbutil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-ciclopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{1-[2-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(bifenil-2-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[[2-(fluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-(3-fluoropropoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-2-ciclohexil-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-isopropoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-metoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(5-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxi-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxi-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-propoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(4-metil-1,3-oxazol-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]pentil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2-bromofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-isopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(*R*)-(2-etoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-isobutilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-isopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-6-fluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-metilpropil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2-ciclopropilfenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]butil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1S)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-feniletil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-fluoro-2-(metiltio)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*R*,2'*R*)-2,2'-[pirazina-2,3-diilbis(oximetileno)]dimorfolina;

(*S*)-2-[2-etoxi-piridin-3-iloximetil]-morfolina; y

(2*R*)-2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-3-il)metil]morfolina.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para el tratamiento del trastorno por falta de atención con hiperactividad, trastornos urinarios, dolor, ansiedad, depresión, eyaculación precoz o fibromialgia, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las fórmulas I, II y III.

Por consiguiente, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para inhibir selectivamente la recaptación de norepinefrina y los compuestos usados para ello, comprendiendo el procedimiento la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición a un individuo, comprendiendo el compuesto o composición un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (Ki)/norepinefrina (Ki) de al menos aproximadamente 25, preferiblemente al

menos aproximadamente 50 y más preferiblemente al menos aproximadamente 200.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar a un ser humano que padece una afección, o prevenir la afección, donde la inhibición de la recaptación de norepinefrina proporciona un beneficio, comprendiendo el procedimiento la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (Ki)/norepinefrina (Ki) de al menos aproximadamente 25, preferiblemente de al menos aproximadamente 50 y más preferiblemente de al menos aproximadamente 200.

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o afección seleccionado entre el grupo compuesto por disfunción de norepinefrina, trastornos de depresión mayor recurrente o de un único episodio, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, síndrome de despertar temprano o retraso psicomotriz; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotriz o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta; trastorno de comportamiento perjudicial; trastornos de comportamiento asociados con retraso mental, trastorno autista y trastorno de conducta; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social (incluyendo trastorno de ansiedad social), trastorno

obsesivo-compulsivo y trastornos de espectro relacionado, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés crónico, y trastornos de ansiedad generalizada; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos equizoáfectivos, trastornos ilusorios, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado emocional tales como trastorno de depresión mayor grave; trastornos del estado emocional asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada con trastorno bipolar; trastornos del estado emocional asociados con esquizofrenia; delirios, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de memoria, pérdida de la función ejecutiva, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo, debidas a la enfermedad del VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo disquinesias paroxismales familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis y síndrome rígido aquinético; trastornos del movimiento extra-piramidal tales como trastornos del movimiento inducidos por medicación, por ejemplo, Parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda

inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por la medicación; trastornos adictivos y síndrome de abstinencia, dependencias y adicciones químicas (por ejemplo, dependencias de, o adicciones a, alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, sustancias psicoactivas, nicotina o fenobarbitol) y adicciones del comportamiento tales como adicción al juego; trastornos oculares tales como glaucoma y retinopatía isquémica; trastornos adictivos (incluyendo aquellos debidos al alcohol, la nicotina y otras sustancias psicoactivas) y síndrome de abstinencia, trastornos de regulación (incluyendo estado emocional deprimido, ansiedad, mezcla de ansiedad y estado emocional deprimido, trastorno de conducta y trastorno mixto de conducta y estado emocional); trastornos mentales y de aprendizaje asociados con la edad (incluyendo enfermedad de Alzheimer); anorexia nerviosa; apatía; trastornos por falta de atención (u otros cognitivos) debidos a afecciones médicas generales incluyendo trastorno por falta de atención (ADD) y trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD) y sus sub-tipos reconocidos; bulimia nerviosa; síndrome de fatiga crónica; dolor; dolor crónico; trastorno ciclotímico; depresión (incluyendo depresión adolescente y depresión menor); fibromialgia y otros trastornos somatoformes (incluyendo trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno dismórfico corporal; trastorno somatoforme no diferenciado; y NOS somatoforme); incontinencia (es decir, incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuino; e incontinencia mixta); trastornos urinarios; eyaculación precoz; trastornos por inhalación; trastornos por intoxicación (adicción al alcohol); manía; migrañas; obesidad (es decir, reducción del peso de pacientes obesos o con sobrepeso); trastorno desafiante oposicional; neuropatía

periférica; neuropatía diabética; neuralgia post-herpética; trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de fase luteal tardía); trastornos del sueño (tales como narcolepsia, insomnio y enuresis); trastornos de desarrollo específico; síndrome "pood out" de inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (SSRI) (es decir, cuando un paciente que no puede mantener una respuesta satisfactoria a la terapia de SSRI después de un periodo inicial de respuesta satisfactoria); y trastornos TIC (por ejemplo, Enfermedad de Tourette) en un mamífero en necesidad del mismo, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmulas I, II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una preparación de un medicamento a partir de una composición que comprende un compuesto que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (Ki)/norepinefrina (Ki) de al menos aproximadamente 25, preferiblemente al menos aproximadamente 50 y más preferiblemente al menos aproximadamente 200 para tratar o prevenir al menos uno de los trastornos del sistema nervioso central mencionados anteriormente.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas I, II o III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado entre disfunción de norepinefrina,

trastornos de depresión mayor recurrentes o de un solo episodio, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, síndrome de despertar temprano o retraso psicomotriz; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotriz o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de conducta; trastorno de comportamiento perjudicial; trastornos de comportamiento asociados con retraso mental, trastorno autista y trastorno de conducta; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social (incluyendo trastorno de ansiedad social), trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos de espectro relacionados, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés crónico, y trastornos de ansiedad generalizada; trastorno de personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos equizoafectivos, trastornos ilusorios, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado emocional tales como trastorno por depresión mayor grave; trastornos del estado emocional asociados con trastornos psicóticos tales como manía aguda y depresión asociada con trastorno bipolar; trastornos del estado emocional asociados con esquizofrenia; delirios, demencia y trastornos amnésicos y otros

trastornos cognitivos o neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia de tipo de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de memoria, pérdida de la función ejecutiva, demencia vascular y otras demencias, por ejemplo, debidas a la enfermedad del VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento tales como aquinesias, disquinesias, incluyendo disquinesias paroxismales familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis y síndrome rígido aquinético; trastornos del movimiento extra-piramidal tales como trastornos del movimiento inducidos por la medicación, por ejemplo, Parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por la medicación; trastornos adictivos y síndrome de abstinencia, dependencias y adicciones químicas (por ejemplo, dependencias de, o adicciones a, alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, sustancias psicoactivas, nicotina o fenobarbitol) y adicciones del comportamiento tales como adicción al juego; trastornos oculares tales como glaucoma y retinopatía isquémica; trastornos adictivos (incluyendo los debidos al alcohol, la nicotina y otras sustancias psicoactivas) y síndrome de abstinencia, trastornos de regulación (incluyendo estado emocional deprimido, ansiedad, mezcla de ansiedad y estado emocional deprimido, trastorno de la conducta y trastorno mixto de la conducta y el estado emocional); trastornos mentales y de aprendizaje asociados con la edad (incluyendo enfermedad de Alzheimer);

anorexia nerviosa; apatía; trastornos por déficit de atención (u otros cognitivos) debidos a afecciones médicas generales incluyendo trastorno por déficit de atención (ADD) y trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD) y sus sub-tipos reconocidos; bulimia nerviosa; síndrome de fatiga crónica; dolor; dolor crónico; trastorno ciclotímico; depresión (incluyendo depresión adolescente y depresión menor); fibromialgia y otros trastornos somatoformes (incluyendo trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno dismórfico corporal; trastorno somatoforme no diferenciado; y NOS somatoforme); incontinencia (es decir, incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuino; e incontinencia mixta); trastornos urinarios; eyaculación precoz; trastornos por inhalación; trastornos por intoxicación (adicción al alcohol); manía; migrañas; obesidad (es decir, reducción del peso de pacientes obesos o con sobrepeso); trastorno desafiante oposicional; neuropatía periférica; neuropatía diabética; neuralgia post-herpética; trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de fase lúteal tardía); trastornos del sueño (tales como narcolepsia, insomnio y enuresis); trastornos de desarrollo específico; síndrome "poop out" de inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (SSRI) (es decir, un paciente que no puede mantener una respuesta satisfactoria a la terapia de SSRI después de un período inicial de respuesta satisfactoria); y trastornos TIC (por ejemplo, enfermedad de Tourette) en un mamífero en necesidad de tal tratamiento, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto de las fórmulas I, II o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto específico de esta invención se refiere al procedimiento anterior en el que el compuesto de las fórmulas I, II o III se administra a un ser humano para el tratamiento de dos o más trastornos o afecciones comórbidos cualquiera seleccionados entre los trastornos y afecciones indicados en cualquiera de los procedimientos anteriores.

Para el tratamiento de ADHD, depresión, ansiedad, esquizofrenia o cualquiera de otros trastornos y afecciones indicados anteriormente en las descripciones de los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención, los nuevos compuestos de esta invención pueden usarse junto con uno o más agentes activos adicionales incluyendo agentes antidepresivos, anti-psicóticos o anti-ansiedad. Los ejemplos de clases de antidepresivos que pueden usarse junto con los compuestos activos de esta invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRI), antagonistas del receptor NK-1, inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina, antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas del α-adrenoceptor, ligandos alfa-2-delta (A2D) y antidepresivos atípicos.

Otro tipo de agente que puede usarse en combinación con los nuevos compuestos de esta invención son los agonistas o antagonistas del receptor nicotínico.

Los SRI útiles para los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, sertralina (Zoloft®), el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina (Prozac®), norfluoxetina (metabolito desmetil fluoxetina), fluvoxamina (Luvox®), paroxetina (Seroxat®,

Paxil®) y su formulación alternativa, Paxil-CR®, citalopram (Celexa®), el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram (Lexapro®), *d,l*-fenfluramina (Pondimin®), femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, cericlamina, dapoxetina, nefazaodona (Serzone®) y trazodona (Desyrel®) o cualquier profármaco del mismo o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del SRI o del profármaco del mismo.

Los NRI útiles para los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, reboxetina (Edronax®) y todos los isómeros de reboxetina, es decir, (*R/R,S/S,R/S,S/R*), desipramina (Norpramin®), maprotilina (Ludiomil®), lofepramina (Gamanil®), mirtazepina (Remeron®), oxaprotilina, fezolamina, atomoxetina (Strattera®) y bupropríon (Wellbutrin®), el metabolito de bupropríon hidroxibupropríon, nomifensina (Merital®), viloxazina (Vivalan®) o mianserina (Bolvidon®) o cualquier profármaco del mismo o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del NRI o del profármaco del mismo.

Los agentes farmacéuticos que inhiben la recaptación de tanto serotonina como norepinefrina incluyen venlafaxina (Effexor®), el metabolito de venlafaxina *O*-desmetilvenlafaxina, clomipramina (Anafranil®), el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnacipran e imipramina (Tofranil® o Janimine®).

Los ejemplos de ligandos A2D preferidos para uso con la presente invención son aquellos compuestos descritos de forma general o específicamente en el documento U.S. 4.024.175, particularmente gabapentina, documento EP641330, particularmente pregabalina, documentos U.S. 5.563.175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101,

WO02085839, particularmente ácido [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, documento WO9931075, particularmente 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4*H*-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y *C*-[1-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, documento WO9921824, particularmente ácido (3*S*,4*S*)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, documentos WO0190052, WO0128978, particularmente ácido (1α,3α,5α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, documentos EP0641330, WO9817627, WO0076958, particularmente ácido (3*S*,5*R*)-3-aminometil-5-metil-octanoico, documento USSN 10/401,060, particularmente ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-heptanoico, documento USSN 10/401,060, ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanoico, documentos EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881 WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 y WO0228881 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los antagonistas de CRF adecuados incluyen los compuestos descritos en las Solicitudes de Patente Internacional Nº WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 y WO 94/13677. Los anti-depresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina.

Los antagonistas del receptor NK-1 adecuados incluyen los indicados en la Publicación de Patente Mundial WO 01/77100.

Las clases adecuadas de agentes anti-ansiedad que pueden usarse en combinación con los compuestos activos de esta invención incluyen benzodiazepinas y agonistas o antagonistas de serotonina IA (5-HT_{IA}), especialmente agonistas parciales de 5-HT_{IA} y antagonistas del factor de

liberación de corticotropina (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los agonistas o antagonistas del receptor de 5-HT_{1A} adecuados incluyen buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona.

Los agentes antipsicóticos adecuados incluyen antipsicóticos tanto convencionales como atípicos.

Los antipsicóticos convencionales son antagonistas de receptores de dopamina (D_2). Los antipsicóticos atípicos también tienen propiedades antagonistas de D_2 pero poseen diferente cinética de unión a estos receptores y actividad sobre otros receptores, particularmente 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{2D} (Schmidt B y col., Soc. Neurosci. Abstr. 24: 2177, 1998).

En los documentos U.S. 6.548.502, U.S. 5.852.031, U.S. 5.883.094, U.S. 5.889.010 y WO 98/08835 se describen ejemplos de ligandos del receptor de dopamina (D4).

Los ejemplos de agonistas o antagonistas del receptor nicotínico incluyen: vareniclina, derivados de azaindol-etilamina como se describen en el documento U.S. 5.977.131 y análogos, derivados, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de los agonistas o antagonistas del receptor nicotínico y los profármacos.

Un agonista del receptor nicotínico particularmente preferido es vareniclina, (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxibutanodioato de 7,8,9,10-tetrahidro-6,10-metano-6*H*-pirazino[2,3-h][3]benzapina, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyendo cualquier polimorfo o cualquier profármaco del mismo, o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de tal profármaco. Una sal preferida de vareniclina es tartrato de vareniclina. La vareniclina es un agonista

parcial de nicotina con afinidad para algunos subtipos de receptores de nicotina pero no para otros. La síntesis de tartrato de vareniclina se describe en los documentos WO 99/35131, Patente de Estados Unidos Nº 6.410.550 y Solicitudes de Patente Nº 1997070245, 2002072524, 2002072525, 2002111350 y 2002132824.

La clase de antipsicóticos atípicos incluye clozapina (Clozaril®), 8-cloro-11-(4-metil-1-piperazinil)-5*H*-dibenzo[b,e][1,4]diazepina (Patente de Estados Unidos Nº 3.539.573); risperidona (Risperdal®), 3-[2-[4-(6-fluoro-1,2-benzosoxazol-3-il)piperidino]etil]-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-4*H*-pirido-[1,2-a]pirimidin-4-ona (Patente de Estados Unidos Nº 4.804.663); olanzapina (Zyprexa®), 2-metil-4-(4-metil-1-piperazinil)-10*H*-tieno[2,3-b][1,5]benzodiazepina (Patente de Estados Unidos Nº 5.229.382); quetiapina (Seroquel®), 5-[2-(4-dibenzo[b,f][1,4]tiazepin-11-il-1-piperazinil)etoxi]etanol (Patente de Estados Unidos Nº 4.879.288); aripiprazol (Abilify®), 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidrocarboestirilo y 7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]-butoxi}-3,4-dihidro-2(1*H*)-quinolinona (Patentes de Estados Unidos Nº 4.734.416 y 5.006.528); sertindol, 1-[2-[4-[5-cloro-1-(4-fluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-1-piperidinil]etil]imidazolidin-2-ona (Patente de Estados Unidos Nº 4.710.500); amisulprida (Patente de Estados Unidos Nº 4,410,822); ziprasidona (Geodon®) clorhidrato de 5-[2-[4-(1,2-benzosotiazol-3-il)piperazin-3-il]etil]-6-cloroindolin-2-ona hidrato (Patente de Estados Unidos Nº 4.831.031); y asenapina *trans*-5-cloro-2-metil-2,3,3a,12b-tetrahidro-1*H*-dibenz[2,3:6,7]oxepino[4,5-c]pirrol (Patentes de Estados Unidos Nº 4.145.434 y 5.763.476).

Esta invención también se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno o afección seleccionado entre trastornos adictivos (incluyendo aquellos debidos al alcohol, la nicotina y otras sustancias psicoactivas) y síndrome de abstinencia, trastornos de ajuste (incluyendo estado emocional deprimido, ansiedad, mezcla de ansiedad y estado emocional deprimido, trastorno de conducta y trastorno mixto de conducta y estado emocional); trastornos mentales y de aprendizaje asociados con la edad (incluyendo enfermedad de Alzheimer); anorexia nerviosa; apatía; trastornos por falta de atención (u otros cognitivos) debidos a afecciones médicas generales incluyendo trastorno por falta de atención (ADD) y trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD) y sus sub-tipos reconocidos; bulimia nerviosa; síndrome de fatiga crónica; dolor; dolor crónico; trastorno ciclotímico; depresión (incluyendo depresión adolescente y depresión menor); fibromialgia y otros trastornos somatoformes (incluyendo trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno dismórfico corporal; trastorno somatoforme no diferenciado; y NOS somatoforme); incontinencia (es decir, incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuino; e incontinencia mixta); trastornos urinarios; eyaculación precoz; trastornos por inhalación; trastornos por intoxicación (adicción al alcohol); manía; migrañas; obesidad (es decir, reducción del peso de pacientes obesos o con sobrepeso); trastorno desafiante oposicional; neuropatía periférica; neuropatía diabética; neuralgia post-herpética; trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de la fase luteal tardía); trastornos del sueño (tales como narcolepsia, insomnio y enuresis); trastornos de desarrollo específico; síndrome "poop out" de inhibición selectiva de la recaptación de

serotonina (SSRI) (es decir, un paciente que no puede mantener una respuesta satisfactoria a la terapia de SSRI después de un período inicial de respuesta satisfactoria); y trastornos TIC (por ejemplo, enfermedad de Tourette) en un mamífero en necesidad de tal tratamiento, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero:

(a) un compuesto de las fórmulas I, II o III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(b) otro compuesto farmacéuticamente activo que es un agente anti-depresivo, anti-psicótico o anti-ansiedad, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde los compuestos activos "a" y "b" están presentes en cantidades que hacen que la combinación sea eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Otro aspecto más específico de esta invención se refiere al procedimiento anterior donde los compuestos de fórmulas I, II o III y el agente farmacéutico adicional incluyen un agente antidepresivo, antiansiedad o anti-psicótico que se administra a un ser humano para el tratamiento de dos o más trastornos o afecciones comórbidas cualquiera seleccionados entre los trastornos y afecciones indicados en cualquiera de los procedimientos anteriores.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para tratar un trastorno o afección seleccionado entre trastornos adicitivos (incluyendo aquellos debidos al alcohol, la nicotina y otras sustancias psicoactivas) y síndrome de abstinencia, trastornos de ajuste (incluyendo estado emocional deprimido, ansiedad, mezcla de ansiedad y estado emocional

deprimido, trastorno de conducta y trastorno mixto de conducta y estado emocional); trastornos mentales y de aprendizaje asociados con la edad (incluyendo enfermedad de Alzheimer); anorexia nerviosa; apatía; trastornos por falta de atención (u otros cognitivos) debidos a afecciones médicas generales incluyendo trastorno por falta de atención (ADD) y trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD) y sus sub-tipos reconocidos; bulimia nerviosa; síndrome de fatiga crónica; dolor; dolor crónico; trastorno ciclotímico; depresión (incluyendo depresión adolescente y depresión menor); fibromialgia y otros trastornos somatoformes (incluyendo trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno dismórfico corporal; trastorno somatoforme no diferenciado; y NOS somatoforme); incontinencia (es decir, incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuino; e incontinencia mixta); trastornos urinarios; eyaculación precoz; trastornos por inhalación; trastornos por intoxicación (adicción al alcohol); manía; migrañas; obesidad (es decir, reducción del peso de pacientes obesos o con sobrepeso); trastorno desafiante oposicional; neuropatía periférica; neuropatía diabética; neuralgia post-herpética; trastorno disfórico premenstrual (es decir, síndrome premenstrual y trastorno disfórico de la fase lutea tardía); trastornos del sueño (tales como narcolepsia, insomnio y enuresis); trastornos de desarrollo específico; síndrome "poop out" de inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (SSRI) (es decir, un paciente que no puede mantener una respuesta satisfactoria a la terapia de SSRI después de un período inicial de respuesta satisfactoria); y trastornos TIC (por ejemplo, enfermedad de Tourette) en un mamífero en necesidad de tal tratamiento, incluyendo un ser humano, que comprende:

(a) un compuesto de las fórmulas I, II o III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) otro compuesto farmacéuticamente activo que incluye un antidepresivo o agente anti-ansiedad, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(c) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

donde los compuestos activos "a" y "b" están presentes en cantidades que hacen que la composición sea eficaz en el tratamiento de tal trastorno o afección.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende un compuesto de fórmula I, II o III que tiene una selectividad farmacológica de serotonina (Ki)/norepinefrina (Ki) de al menos aproximadamente 25, preferiblemente al menos aproximadamente 50 y más preferiblemente al menos aproximadamente 200, en una fabricación de un medicamento para tratar o prevenir al menos uno de los trastornos del sistema nervioso central mencionados anteriormente.

Esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas I, II o III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmulas I, II o III pueden contener centros quirales y por lo tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas y diastereoméricas. Esta invención se refiere a todos los isómeros ópticos y a todos los estereoisómeros de los compuestos de fórmulas I, II o III, tanto como mezclas racémicas como en forma de enantiómeros y diastereoisómeros

individuales de tales compuestos, y mezclas de los mismos, y a todas las composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento definidos anteriormente que los contienen o emplean, respectivamente. Los isómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos conocidos, tales como resolución clásica, reacción estereo-selectiva o separación cromatográfica en la preparación del producto final o su intermedio. Los enantiómeros individuales de los compuestos de fórmulas I, II o III pueden tener ventajas, en comparación con las mezclas racémicas de estos compuestos, en el tratamiento de diversos trastornos o afecciones.

Cuando existen dos centros quirales en una molécula, hay cuatro estereoisómeros posibles: (R,R), (S,S), (R,S) y (S,R). De éstos, (R,R) y (S,S) son un ejemplo de un par de enantiómeros (imágenes especulares entre sí), que comparten típicamente propiedades químicas y puntos de fusión como cualquier otro par enantiomérico. Sin embargo, las imágenes especulares de (R,R) y (S,S) no se superponen sobre (R,S) y (S,R). Esta relación se denomina diastereoisomérica y la molécula (S,S) es un diastereómero de la molécula (R,S), mientras que la molécula (R,R) es un diastereoisómero de la molécula (S,R).

En la medida en que los compuestos de fórmulas I, II y III de esta invención son compuestos básicos, todos son capaces de formar una gran diversidad de diferentes sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a animales, normalmente en la práctica se desea aislar inicialmente el compuesto base de la mezcla de reacción en forma de una sal farmacéuticamente inaceptable y después simplemente convertirlo en el

compuesto de base libre mediante el tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la base libre en una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, la sal sólida deseada se obtiene fácilmente. Los ácidos que se usan para preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente de esta invención son aquellos que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacéuticamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bi-tartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-*bis*-(2-hidroxi-3-naftoato)).

La presente invención también incluye compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a los indicados en las fórmulas I, II o III, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y

^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos de la presente invención, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^{3}H, ^{18}F, ^{11}C y ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución del fármaco y/o sustrato en tejido y otros tales como ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de formación de imágenes, es decir, PET, MRI, etc. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o reducción de los requerimientos de dosificación y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmulas I, II o III de esta invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos mostrados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible.

El término "alquilo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de grupos "alquilo" incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo y similares.

El término "arilo" incluye grupos sustituidos o no sustituidos, incluyendo grupos aromáticos de anillo único de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, fenilo, pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isooxazol, piridina, pirazina, piridazina, y pirimidina y similares. Además, el término "arilo" incluye grupos arilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclicos, bicíclicos, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxifenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina o indolizina. Los grupos arilo pueden estar sustituidos con, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

Los grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también pueden llamarse "heterociclos arilo", "heterociclos", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo,

alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureído), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden condensarse o unirse mediante puentes con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina). En un aspecto, el grupo heteroaromático es 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-furanilo, 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 3- ó 4-piridinilo, 2-pirazinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 3- ó 4-piridazinilo ó 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo.

El término "fenilo" incluye anillos aromáticos de seis carbonos. Fenilo puede estar no sustituido (o sustituido con hidrógeno) o sustituido en una o más posiciones con un sustituyente tal como, pero sin limitación, alquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido,

heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. El término "arilo" pretende incluir grupos fenilo tanto sustituidos como no sustituidos.

El término "ariloxi" o "-O-arilo" incluye grupos arilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos ariloxi incluyen fenoxi y benzoxi.

El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alquenilo y alquinilo sustituidos y no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o restos aromáticos o heteroaromáticos. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, etc. El término "heteroarilo" como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye heterociclos aromáticos monocíclicos que contienen de cinco a siete miembros en el anillo, de los cuales de 1 a 4 pueden ser heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, S y O y

heterociclos aromáticos bicíclicos que contienen de seis a 10 átomos en el anillo, de los cuales de 1 a 4 pueden ser heteroátomos seleccionados, independientemente, entre N, S y O.

El término "heterociclo", como se usa en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluye un anillo de 4, 5 ó 6 miembros sustituido o no sustituido que contiene al menos un heteroátomo N, O o S que incluye sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos e incluye la condensación a un carbociclo aromático, heteroaromático, no aromático de 5 ó 6 miembros o heterociclo no aromático. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, furano, tetrahidrofurano, tiofeno, pirrol, pirrolidina, oxazol, tiazol, imidazol, pirazol, isoxazol, isotiazol, triazol, tetrazol, pirano, piridina, piperidina, morfolina, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina y los heterociclos bicíclicos condensados: indolizina, indol, isoindol, indolina, benzofurano, benzotiofeno, indazol, bencimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, azetidina, oxetano y etilendioxibenceno.

El término "alquenilo" incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un doble enlace. Por ejemplo, el término "alquenilo" incluye grupos alquenilo de cadena lineal (por ejemplo, etilenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, etc.), grupos alquenilo de cadena ramificada, grupos cicloalquenilo (alicíclicos) (ciclopropenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo), grupos cicloalquenilo sustituidos con alquilo o alquenilo, y grupos alquenilo sustituidos con cicloalquilo o cicloalquenilo. El término alquenilo incluye además grupos alquenilo, que incluyen átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo

que reemplazan a uno o más carbonos del esqueleto del hidrocarburo. En ciertos aspectos, un grupo alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 6 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C_2-C_6 para la cadena lineal, C_3-C_6 para la cadena ramificada). Asimismo, los grupos cicloalquenilo pueden tener 3-8 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 5 ó 6 carbonos en la estructura de anillo. El término C_2-C_6 incluye grupos alquenilo que contienen de 2 a 6 átomos de carbono.

Además, el término alquenilo incluye "alquenilos no sustituidos" y "alquenilos sustituidos", estos últimos se refieren a grupos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto de hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, grupos alquilo, grupos alquinilo, halógenos, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoílo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinilo, sulfonato, sulfamoílo, sulfonamida, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

El término "uno o más sustituyentes", como se usa en este documento, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a una cantidad de uno al número máximo de sustituyentes posibles basándose en el número de sitios de unión disponibles.

Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en este documento, a menos que se indique otra cosa, incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo.

Se observará que la estructura de algunos de los compuestos de esta invención incluye átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, se entenderá que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique otra cosa. Tales isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura por técnicas de separación clásicas y por síntesis estereoquímicamente controlada. Además, las estructuras y otros compuestos y restos analizados en esta solicitud también incluyen todos los tautómeros de los mismos.

El término "tratar", como se usa en este documento, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica tal término, o prevenir uno o más síntomas de tal afección o trastorno.

El término "tratamiento", como se usa en este documento, se refiere al acto de tratar, como se ha acaba de definir anteriormente "tratar". El término "tratamiento" también incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o provocado por el trastorno a tratar. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de varios síntomas de un trastorno o la completa erradicación de un trastorno.

Los compuestos de fórmulas I, II o III y sus sales farmacéuticamente aceptables también se designan en este documento, colectivamente, como "nuevos compuestos de esta invención" y "compuestos activos de esta invención".

Otros beneficios y características de la presente invención serán obvios para los especialistas en la técnica a partir de un análisis de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas. Sin embargo, debe observarse que aunque la invención admite aspectos en diversas formas, en lo sucesivo se describen aspectos preferidos específicos de la invención, entendiéndose que la presente descripción pretende ser ilustrativa, y no pretende limitar la invención a los aspectos específicos descritos en este documento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de fórmulas I, II o III de la presente invención pueden prepararse como se describe en los siguientes esquemas de reacción. A menos que se indique otra cosa, R^1-R^8 en los esquemas de reacción y en el análisis que se presenta más adelante son como se han definido anteriormente.

A menos que se proporcione otra cosa en este documento:

TMS = Clorotrimetilsilano;

Red-Al = *bis*(2-metoxi)aluminio sodio;

IBX = 1,2-Benziodoxol-3(1*H*)-ona, 1-hidroxi, 1-óxido;

DIAD = Diisopropilazodicarboxilato;

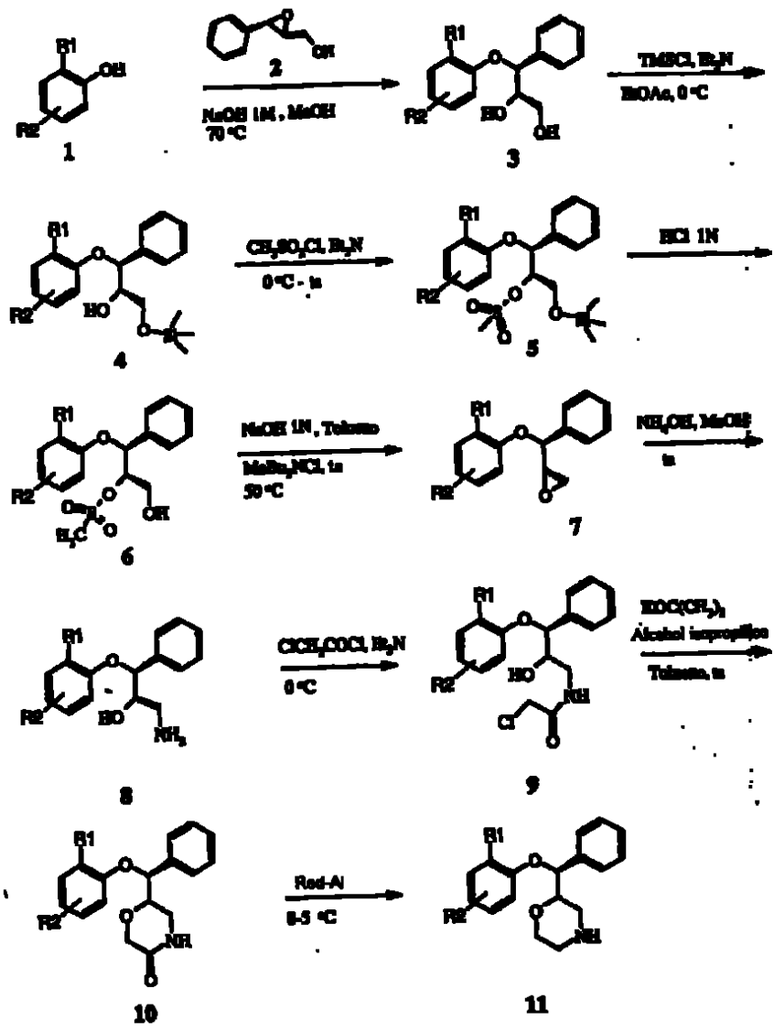
BOC = butiloxicarbonilo;

TFA = ácido trifluoroacético; y

DPPP = 1,3-*bis*-difenilfosfinopropano.

Esquema A:

Procedimiento general para la síntesis de derivados de morfolina partiendo de bencilglicidol (Procedimiento General A).



Procedimiento general para la preparación de derivados de morfolina (Esquema A)

Preparación del Diol 3

A una solución 1 M de hidróxido sódico se le añadió el fenol apropiado (1,05 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió en una porción (2*R*,3*R*)-3-fenilglicidol 2 (1,0 equiv.) y la mezcla de

reacción se calentó a 70ºC durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se extrajo con éter. El extracto orgánico combinado se lavó con una solución 1 M de hidróxido sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice, produciendo el diol puro.

Preparación del mesilato 6

A una solución del diol 3 en acetato de etilo se le añadió trietilamina (exceso). La mezcla se enfrió a 0ºC y después se le añadió gota a gota clorotrimetilsilano (1,0 equiv.) en acetato de etilo durante 30 min. Después de 1 h, si el análisis por CCF indicó que se quedaba una pequeña cantidad del diol de partida, se añadió una cantidad más de clorotrimetilsilano (0,26 ml, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0ºC durante 45 min. Cuando el análisis por CCF indicó que el diol 3 se había convertido en el derivado de TMS 4, a la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (1,0 equiv.) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,1 equiv. que se añadieron gota a gota). La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Cuando el análisis por CCF indicó que el derivado de TMS 4 se había convertido en 5, se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico combinado se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, dando el mesilato 6 en forma de un líquido incoloro.

Preparación del epóxido 7

A una solución del mesilato 6 en tolueno, se le añadieron una solución 1 M de hidróxido sódico (3 equiv. de base) y cloruro de metiltributilamonio (al 75% en peso en agua). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y a 50ºC durante 18 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice, dando el epóxido 7.

Preparación del aminoalcohol 8

A una solución concentrada de hidróxido amónico se le añadió un volumen igual de metanol. Se añadió gota a gota una solución del epóxido 7 en metanol durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El producto se extrajo con diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida. La purificación sobre una columna de gel de sílice dio el compuesto 8.

Preparación de la cloroacetamida 9

A una mezcla del aminoalcohol 8 y trietilamina (1,5 equiv.) en THF se le añadió gota a gota una solución de cloruro de cloroacetilo (1 equiv.) en THF. Después de agitar durante 1,5 h, el disolvente y los volátiles se retiraron a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida, dando la cloroacetamida 9.

Preparación de la morfolinona 10

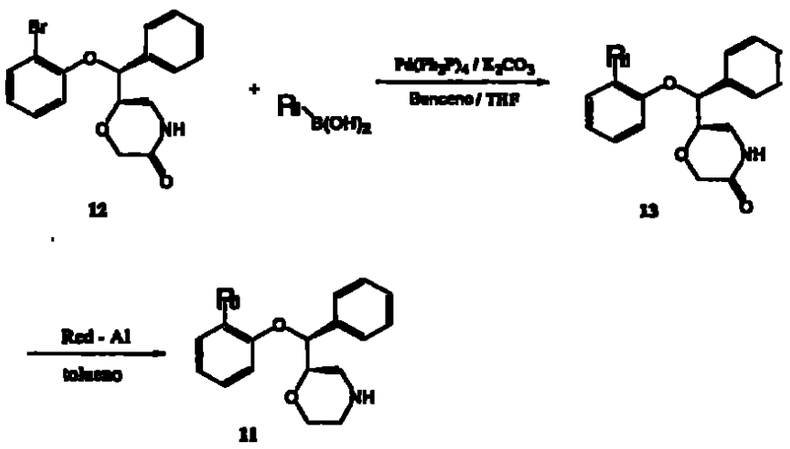
Se disolvió la cloroacetamida 9 en una mezcla de alcohol de isopropilo y tolueno. Se añadió gota a gota una solución de *terc*-butóxido potásico (4 equiv.) en alcohol de isopropilo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El pH de la mezcla se ajustó a 6,5 mediante la adición de una solución 2 M de HCl y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se repartió entre tolueno y agua. La fase acuosa se extrajo con tolueno. El extracto orgánico combinado se lavó con una solución de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano, dando la morfolinona 10 típicamente en forma de un sólido blanco.

Preparación de 11

A una solución de la morfolinona 10 en tolueno se le añadió gota a gota Red-Al (solución al 75% en tolueno) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de hielo durante 3 h. El exceso de Red-Al se destruyó mediante la adición gota a gota de una solución 2 M de NaOH. Las fases se separaron y la fase acuosa se diluyó con agua y se extrajo con tolueno. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol), dando el compuesto morfolina 11 típicamente en forma de un líquido incoloro.

Esquema B

Acoplamiento con paladio del derivado de bromo (Procedimiento General B).



Preparación de la morfolinona 13:

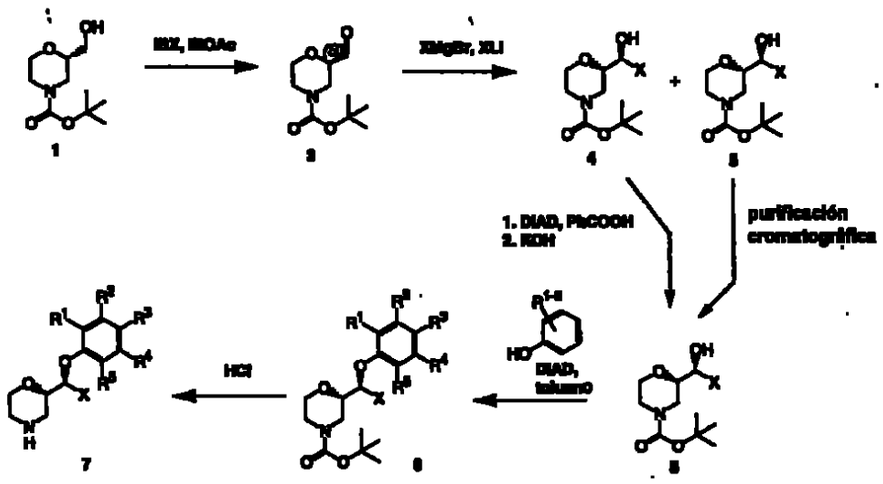
A una solución del bromuro de arilo 12 en benceno se le añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) y carbonato potásico. Después, se añadió una solución del ácido bórico apropiado en THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo (80°C) durante 18 h y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con tolueno y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc/Hexano), dando el compuesto morfolinona 13.

Preparación del compuesto morfolina 11

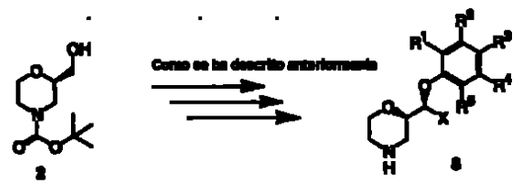
La reducción de la morfolinona en la morfolina se realizó como se ha descrito en el Procedimiento General A.

Esquema C: Procedimiento general para la preparación del compuesto morfolina 7 partiendo de los alcoholes de morfolina 1 ó 2 (Procedimiento General C).

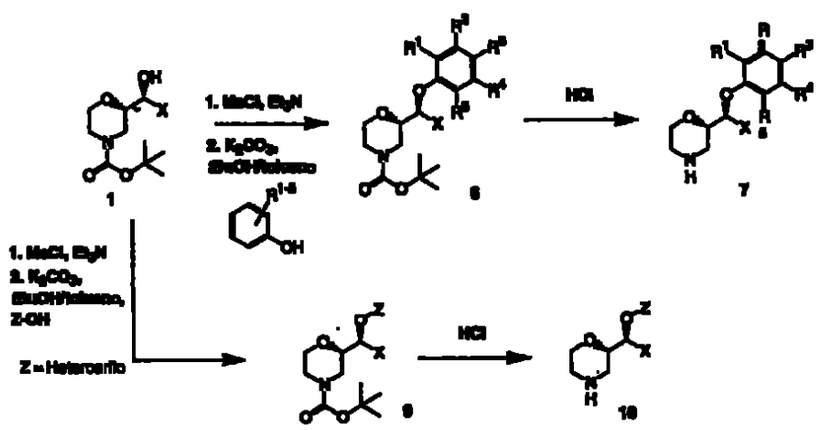
Síntesis de compuestos morfolina "S" (Fórmula I, II).



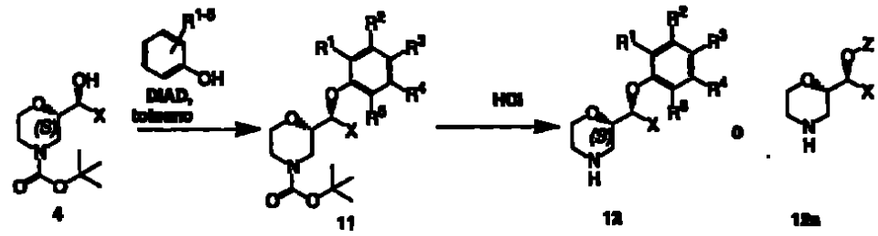
Síntesis de compuestos morfolina "R" (Fórmula I, II).



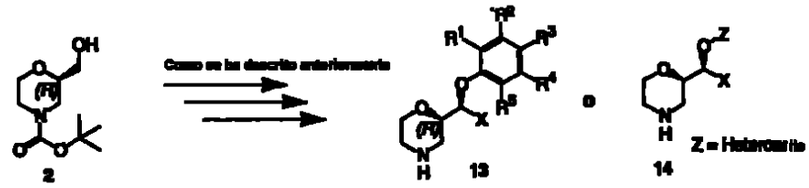
Vía general alternativa para la preparación de compuestos morfolina (Fórmula I, II, III)



Síntesis de compuestos morfolina "2-*S*,3-*R*" (Fórmula I, II).



Síntesis de compuestos morfolina "2-*R*,3-*S*" (Fórmula I, II).



Procedimiento general para la síntesis de compuestos morfolina (2-*S*,3-*S*)-, (2-*R*,3-*R*) (Fórmula I, II o III) y compuestos morfolina (2-*S*,3-*R*), (2-*R*,3-*S*) (Fórmula I, II o III).

Oxidación de alcohol de *N*-BOC-morfolina

El alcohol de morfolina quiral *S* o *R* apropiado (1 ó 2) se disolvió en una cantidad adecuada de EtOAc (0,2 M) en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo y una barra agitadora magnética y esta solución se calentó suavemente a reflujo con IBX (2,0 equiv.) durante 3 horas con agitación. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos (al 40% en volumen) y se filtró a través de un filtro vitrificado de porosidad media. El sólido recogido se lavó dos veces con una mezcla 1:1 de EtOAc y hexanos y los filtrados combinados se concentraron, produciendo un aceite incoloro que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. Véase Org Lett, 2002, 3002. La RMN del producto bruto muestra un pico de CHO y un resto (<3%) de ácido yodobenzoico. El aldehído obtenido de esta

manera da un buen resultado en la siguiente reacción de alquilación. El producto aldehído 3 es algo inestable y debería usarse poco después de su preparación.

Alquilación del aldehído de *N*-BOC-morfolina

El aldehído bruto (3) de la etapa anterior se disolvió en THF anhidro (0,6 M) en un matraz seco en una atmósfera inerte y la solución resultante se enfrió a -40°C. Se añadió gota a gota una solución del reactivo de alquillitio o de Grignard apropiado (1,5-3,0 equiv.) en THF o éter dietílico durante 15 minutos mediante una jeringa mientras la mezcla de reacción se agitaba vigorosamente. Cuando se completó la adición, la refrigeración se retiró y la reacción se dejó volver a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas a esta temperatura, se juzgó que la reacción se había completado (por análisis por CCF, EtOAc en hexanos como eluyente) y se vertió en un vaso de precipitación que contenía NH_4Cl sat. ac. y hielo. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl sat. ac. y se concentraron a sequedad. El aceite bruto resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, Biotage prepack, EtOAc en hexanos), produciendo los productos 4 y 5 en forma de un aceite incoloro (rendimiento total del 60-75% para dos etapas a partir del alcohol de *N*-BOC-morfolina de partida 1 ó 2). Los análisis HRMN y EM fueron consistentes con el producto.

Inversión del alcohol secundario:

Este procedimiento se aplicó para invertir la estereoquímica de un alcohol indeseado (por ejemplo 4) en el alcohol deseado (por ejemplo 5) durante la síntesis de derivados de (2-*S*,3-*S*)- y (2-*R*,3-*R*)-morfolina tales como

7, 8 ó 10. Este procedimiento también se aplicó para convertir el alcohol indeseado (por ejemplo 5) en el alcohol deseado (por ejemplo 4) durante la síntesis de derivados de (2-*S*,3-*R*)- y (2-*R*,3-*S*)-morfolina tales como 12, 12a, 13 ó 14. Por lo tanto, los alcoholes 4 y 5 podrían ser interconvertibles, haciendo de esta manera la vía sintética aplicable a cualquiera de los cuatro estereoisómeros posibles.

Formación del benzoato

El alcohol de partida (5), trifenilfosfina (3,0 equiv.) y el fenol de partida (5,0 equiv.) se disolvieron en tolueno (0,4 M) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética y un septum, y la mezcla se enfrió a 0ºC y se agitó durante 10 minutos a esta temperatura. Se añadió gota a gota DIAD (2,9 equiv.) durante 10 minutos a 0ºC. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24-48 horas. El progreso de la reacción se controló por CCF (EtOAc al 40% en hexanos como eluyente) y EM. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró al vacío, produciendo un aceite que se disolvió en diclorometano (0,1 M). Esta solución se transfirió a un embudo de decantación y se lavó dos veces con una solución ac. 1 M de KOH. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a sequedad, se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía en columna (Sílice, Biotage prepack, EtOAc en hexanos), produciendo el producto benzoato, típicamente en forma de un semi-sólido espumoso con un rendimiento del 95-99%. Los análisis H RMN y EM fueron consistentes con el producto.

Escisión del benzoato

El benzoato de partida se disolvió en MeOH (0,1 M) y se le añadió NaOH (10 equiv, solución ac. al 5%). La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó a esa temperatura durante 0,5 h. El MeOH se retiró al vacío y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (4 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, produciendo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (sílice, Biotage prepack, EtOAc/Hex), produciendo el alcohol deseado 5 con un rendimiento de bueno a excelente. Los análisis H RMN y EM fueron consistentes con el producto.

Formación de éter mediante la reacción de Mitsunobu

El alcohol de partida (5), trifenilfosfina (2,0 equiv.) y el fenol de partida (5,0 equiv.) se disolvieron en tolueno (0,4 M) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética y un septum y la mezcla se enfrió a 0°C y se agitó durante 10 minutos a esta temperatura. En algunos casos, quedó algo de fenol o alcohol sin disolver y se añadió una pequeña cantidad (5-10% del volumen total del disolvente) de THF para ayudar a la solubilidad. Se añadió gota a gota DIAD (1,9 equiv.) durante 10 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24-48 horas. El progreso de la reacción se controló por CCF (EtOAc en hexanos como eluyente) y EM. Después de que se completara la reacción, el disolvente se retiró al vacío, produciendo un aceite que se disolvió en diclorometano (0,1 M). Esta solución se transfirió a un embudo de decantación y se lavó dos veces con una solución ac. 1 M de KOH. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se concentró a sequedad, se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía en columna (Sílice, Biotage prepack, EtOAc del 10 al 25% en

hexanos), produciendo el producto 6 en forma de un sólido o de una espuma con rendimiento moderado.

Retirada del grupo BOC

El material de partida 6 se disolvió en una cantidad mínima de dioxano en un matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética y esto se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución de HCl (4,0 equiv, 4,0 M en dioxano) mediante una jeringa y la reacción se agitó durante 0,5, tiempo durante el cual la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La agitación se continuó durante 0,5 horas más si fue necesario. Cuando se consumió todo el material de partida (como se juzgó por CCF usando EtOAc en hexanos), la reacción se concentró a sequedad al vacío y se recogió en una cantidad mínima de una solución al 5% (v/v) de HOAc en MeOH. Esta solución se cargó sobre una columna de intercambio de iones (Varian SCX) y se purificó usando MeOH y eluyendo con NH_3 1 M en MeOH), dando el producto amina 7 o 8 (en forma de la amina libre) en forma de un sólido o aceite incoloro que era puro según RMN y HPLC.

Formación de la sal del ácido fumárico

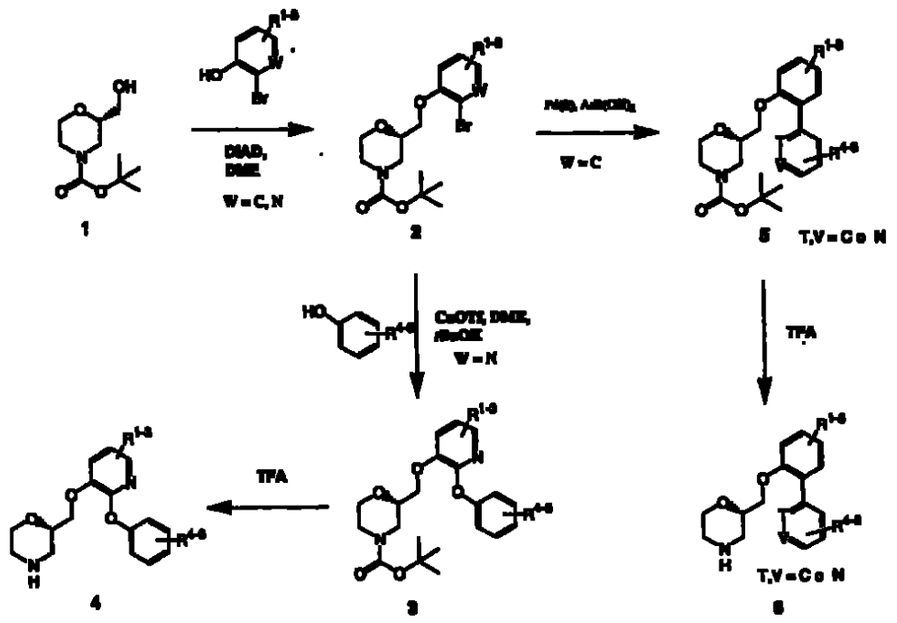
La amina libre se disolvió en una cantidad mínima de isopropanol en un matraz de fondo redondo de tamaño adecuado equipado con una barra agitadora magnética. Se añadió una solución de ácido fumárico (0,96 equiv, 0,205 M en isopropanol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Una porción del disolvente (30-40%) se dejó evaporar en una corriente de nitrógeno, produciendo un sólido o un sólido gomoso. El resto del disolvente se retiró al vacío y se añadió MeCN (0,1 M). La mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente durante varias horas, tiempo

durante el cual se formó un sólido blanco. La mezcla de reacción se calentó hasta que se disolvió todo el sólido y se dejó enfriar (lentamente) durante 1 h a temperatura ambiente en un baño de aceite. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro y los cristales producto (o sólido amorfo) se recogieron y se secaron al vacío.

Formación de éter por desplazamiento del mesilato (procedimiento alternativo a la reacción de Mitsunobu). El alcohol de partida 5 se disolvió en CH_2Cl_2 (0,4 M) y se le añadió Et_3N (1,3 equiv.).

La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,2 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl sat. ac., se diluyó con un volumen más de CH_2Cl_2 y se vertió en un embudo de decantación. Se usó HCl ac. 1,5 M para lavar la fase orgánica 2 veces. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el producto mesilato que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Este material se disolvió en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo o tolueno y se le añadió K_2CO_3 (3,0 equiv.) junto con el fenol apropiado (1,3 equiv.). La mezcla de reacción se calentó cerca del punto de reflujo del disolvente en un reactor de microondas o en un baño de aceite. Después de calentar durante 12-60 horas, la mezcla de reacción se filtró y se concentró, produciendo un residuo gomoso que se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna, produciendo el producto éter deseado 6 ó 9 con un rendimiento moderado.

Esquema D: Procedimiento alternativo para la síntesis de derivados de morfolina sustituidos con biarilo y piridilo (Fórmula III). Procedimiento General D.



Esterificación mediante la reacción de Mitsunobu

A una mezcla en agitación a temperatura ambiente de éster *terc*-butílico (1) del ácido (*R*) o (*S*)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico, el fenol apropiado (por ejemplo 2-bromofenol, 2-bromo-3-piridinol o un análogo sustituido) y trifenilfosfina en DME se le añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato. La solución se agitó y se calentó a 40°C durante 24 h, se concentró (para retirar la mayor parte del DME) y después se suspendió en éter dietílico. El sólido que se formó se filtró. El filtrado se concentró y se cromatografió (MPLC, gel de sílice, EtOAc en diclorometano), dando el producto (2), típicamente en forma de un aceite amarillo o incoloro.

Formación del éter de biarilo

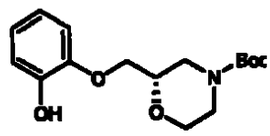
A una solución en agitación del bromuro de arilo 2 y el fenol apropiado en DME se le añadieron *terc*-butóxido potásico y complejo de triflato de cobre

(l) y benceno. La mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 24 horas. Después, la reacción se concentró (para retirar la mayor parte del DME) y se suspendió en éter dietílico y agua. Esta mezcla se filtró a través de una capa de Celite y la capa se lavó con más éter dietílico. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con soluciones 2 N de NaOH (2 x), KH_2PO_4 sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó con Na_2SO_4, se filtró, se concentró y se cromatografió (MPLC, gel de sílice, EtOAc en hexanos), dando el producto (3), típicamente en forma de un aceite fino.

Formación de la sal fumarato.

Una solución del derivado de morfolina protegido con BOC 3 en CH_2Cl_2 se trató con 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 3 h, se concentró y después se repartió entre CH_2Cl_2 y una solución ac. al 10% de NH_4OH. Las fases se separaron y el extracto orgánico se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La muestra se convirtió en la sal del ácido fumárico en 2-propanol, a partir de lo que cristalizó, dando el producto 4 en forma de su sal fumarato (sólido blanco).

Desbencilación adicional y eterificación alternativa para la formación del difeniléter sin anillo de piridina: (W=C)



Reacción de desbencilación adicional: Una solución del éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-(2-benciloxi-fenoximetil)-morfolina-4-carboxílico (obtenido como antes, Procedimiento General D) en etanol se trató con Pd al 10%/C. La muestra a temperatura ambiente se hidrogenó a presión de globo durante 2 h,

se filtró y después se concentró. La muestra se disolvió en EtOAc, se lavó con soluciones de KH_2PO_4 sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró, dando el éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-(2-hidroxi-fenoximetil)-morfolina-4-carboxílico, en forma de un aceite amarillo claro.

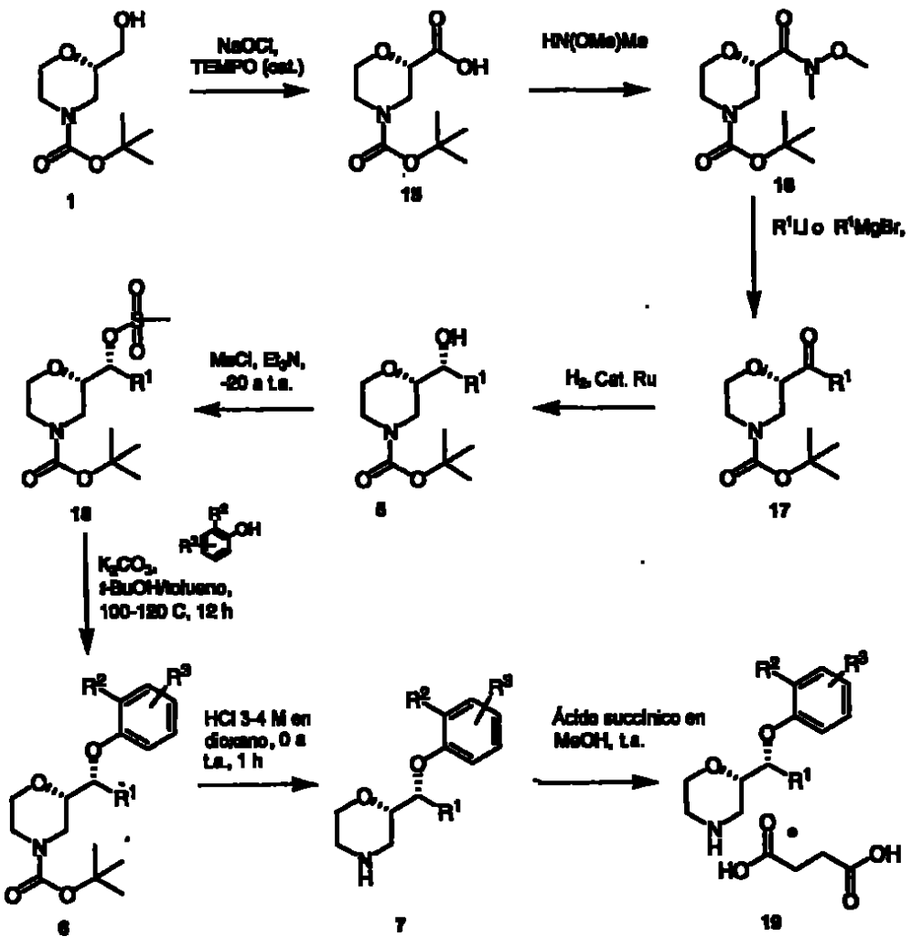
Formación alternativa de difeniléter: Se siguió el procedimiento de David Evans, y col., *Tetrahedron Letters* 1998, *39*, 2937-2940. Una mezcla de 2, ácido arilbórico, acetato de cobre (II), piridina y tamices moleculares activados en polvo 4 Å en CH_2Cl_2 se agitó a temperatura ambiente a atmósfera ambiente durante 5 días. La muestra se diluyó con EtOAc, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se lavó con soluciones de NaOH 1 N (2 x), KH_2PO_4 sat. y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La muestra bruta se cromatografió (MPLC, gel de sílice, EtOAc en hexanos), dando el producto difeniléter 3.

Versión bifenilo del Procedimiento General D

A una mezcla del bromuro de arilo 2, en etanol desgasificado, se le añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0), carbonato potásico y el ácido bórico apropiado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente, los contenidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexano, dando los compuestos 5 que se desprotegieron de manera convencional.

Procedimiento General E:

Esquema E. Procedimiento General para la síntesis de Derivados de Morfolina Quirales.



Oxidación de alcohol de *N*-BOC-morfolina

El alcohol de morfolina quiral *S* apropiado 1 (15 g) se disolvió en una cantidad adecuada de diclorometano y se disolvieron TEMPO (160 mg), KBr (650 mg) y TBACl (1 g) en una mezcla de DCM (950 ml) y 40 ml de $NaHCO_3$ 1 M . La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución de NaOCl (al 13%, 300 ml), 300 ml de NaCl sat. y 180 ml de $NaHCO_3$ durante un periodo de 45 minutos. Después de agitar, la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas más y se lavó con CH_2Cl_2 (4 x 500 ml). La fase ac. se

acidificó cuidadosamente a pH 2 con HCl 1 M y se extrajo con CH_2Cl_2. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron, dando un sólido blanco. El ácido obtenido de esta manera da un buen resultado en la posterior reacción de acoplamiento.

Preparación de la Amida de Weinreb:

El ácido 15, (32 g) se disolvió en 400 ml de diclorometano junto con el clorhidrato de amina (15,1 g) y trietilamina (35 g) y esta solución se enfrió a 0-5°C. A esta mezcla de reacción se le añadió anhídrido cíclico de ácido fosfórico (97 g) durante 90 minutos a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó durante un total de 1,5 h y se inactivó con 250 ml de una solución al 20% de K_2CO_3 a <15°C. La fase orgánica se separó y se lavó con 2 x 400 ml de K_2CO_3 al 10%, produciendo, después de la retirada del disolvente, 35,7 g de la amida deseada 16 en forma de un aceite incoloro (94%)

Preparación de la cetona:

Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-(piridina-2-carbonil)-morfolina-4-carboxílico como ejemplo representativo. Se disolvió yoduro de 2-piridilo (5,5 g) en THF y se enfrió a -20°C. Se añadió gota a gota EtMgBr (3,3 g) durante 10 minutos en forma de una solución en THF y la agitación se continuó durante 30 minutos a -20°C. La solución se volvió amarilla oscura. La amida 16 (4 g) se añadió a esta solución en forma de una solución en THF (8 ml) y la mezcla de reacción se mantuvo a -30°C y se agitó durante 30 minutos. Se vertió agua en la mezcla de reacción mientras estaba todavía fría (100 ml) y se inactivó con NH_4Cl (ac.) (50 ml).

La extracción en EtOAc (3 x 75 ml) y la concentración dieron un sólido que se purificó sobre una columna precompactada Biotage de 40 g (EtOAc al

15% en hexanos), dando el producto deseado en forma de un sólido ceroso ligeramente amarillo.

Reducción:

Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-(hidroxi-piridin-2-il-metil)-morfolina-4-carboxílico como ejemplo representativo. En una caja de manipulación con guantes en un tubo de ensayo cerrado herméticamente se disolvieron los reactivos (1,15 g de cetona, 0,1 g de K_2CO_3) en THF e isopropanol junto con 0,001 g de Ru (*S*) cat (0,02 mol% equiv.) (Strem Nº de cat. 44-0211 lote Nº B7081103). Esto se agitó a 344,737 kPa (50 psi) de H_2 a TA durante una noche. La reacción se retiró de la caja de manipulación con guantes, se filtró (el K_2CO_3 sólido) a través de un filtro de jeringa que contenía 3 g de sílice y se concentró a sequedad a presión reducida, produciendo un aceite amarillo que era puro según RMN. Después del reposo, el aceite solidificó en un sólido mullido que se usó en las siguientes etapas sin purificación adicional. El análisis RMN puede usarse para estimar la relación de diastereoisómeros presentes en la mezcla de reacción bruta.

Formación de y desplazamiento del mesilato o reacción de Mitsunobu:

Se preparó éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina-4-carboxílico siguiendo los protocolos indicados para el Procedimiento General C.

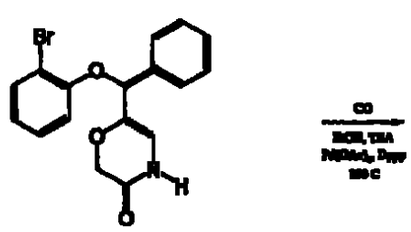
Retirada del grupo Boc y formación de la sal:

Se preparó fumarato de 2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina siguiendo los protocolos indicados para el Procedimiento General C.

Formación de la sal succinato:

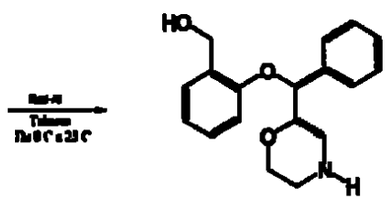
La morfolina libre 7 se disolvió en una cantidad mínima de Et_2O. Ocasionalmente, se añadió una pequeña cantidad de isopropanol con el fin de disolver completamente la morfolina. Se añadió lentamente gota a gota una solución 0,25 M de ácido succínico en isopropanol (1,0 equiv. de ácido) con agitación. Después de varios minutos, el sólido cristalino comenzó a precipitar de la mezcla de reacción. Después de reposar durante 2 horas, el precipitado se filtró y se secó, produciendo un aducto 1:1 de ácido succínico y el derivado de morfolina.

Esquema F (Procedimiento General F)



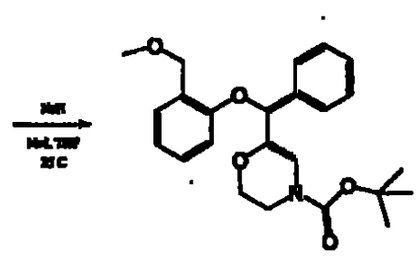
6-[(2-Bromo-fenoxi)fenil-metil]-morfolin-3-ona

éster etílico del ácido 2-[(5-Oxo-morfolin-2-il)-fenil-metoxi]-benzoico

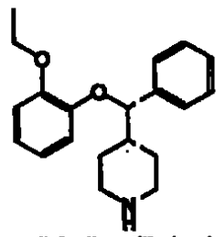


[2-(Morfolin-2-il-fenil-metoxi)-feni]-metanol

éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-Hidroximetil-fenoxi)fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico



Éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-Metoximetil-fenoxi) fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico



4-[(2-Etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-piperidina

Procedimiento General F:

Preparación del éster etílico del ácido 2-[(5-oxo-morfolin-2-il)-fenil-metoxi]-benzoico.

Se recogió 6-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolin-3-ona (0,82 g) en etanol (40 ml). Se añadió acetato de paladio (0,051 g), seguido de DPPP (0,112 g) y TEA (0,63 ml) y la reacción se puso en una atmósfera de CO y se calentó a 100ºC. Se añadió una segunda carga de catalizador a las 60 h y de nuevo a las 74 h. Después de 88 h, la mezcla se enfrió, se filtró y se concentró, dando un

aceite rojo oscuro. El aceite se recogió en DCM, se concentró sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre sílice (de 95:5 a 40:60 de Hexano/EtOAc). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron, dando 0,66 g de éster etílico del ácido 2-[(5-oxo-morfolin-2-il)-fenil-metoxi]-benzoico en forma de un aceite naranja (rendimiento del 83%, M+1 = 356,1).

Preparación de [2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol

Se recogió éster etílico del ácido 2-[(5-oxo-morfolin-2-il)-fenil-metoxi]-benzoico (0,66 g) en 10 ml de tolueno y se enfrió a 0ºC durante la adición de Red-Al (2,8 ml, 5 equiv.). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 12 h, se añadieron 2 ml de NaOH 2 N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se extrajo con tolueno (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron.

El aceite residual se recogió en DCM, se bombeó sobre sílice y se purificó por MPLC en DCM/MeOH+0,1 NH_4OH. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron. 0,287 g de [2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento del 51%, M+1 = 300,1).

Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-hidroximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico

Se recogió el alcohol [2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol (0,287 g) en THF y se le añadió NaOH (1,2 ml, 1 M, 1,1 equiv.) seguido de dicarbonato de di-*t*-butilo (0,23 g, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después, el THF se retiró con rotavapor y el aceite residual se

repartió entre agua y éter. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron, dando 0,44 g de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-Hidroximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico (rendimiento bruto del 114%).

Preparación del éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4 -carboxílico

Se recogió éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-hidroximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico (0,44 g) en THF (10 ml) y se puso en un baño a temperatura ambiente durante la adición de NaH (0,05 g). La mezcla se agitó durante 10 min y después se le añadió MeI (0,17 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se trató de nuevo con NaH y MeI y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Aún había material de partida, así que la mezcla se trató con NaH. Se pasó MeI a través de un lecho de alúmina básica y después se añadió. Después de 3 h, la reacción se interrumpió cuidadosamente mediante la adición de agua. La mezcla se extrajo con éter (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El aceite incoloro se recogió en DCM y se bombeó sobre sílice y después se purificó por MPLC (de 95:5 a 40:60 de Hexano:EtOAc). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron, dando 0,317 g de éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico (rendimiento del 70%).

Preparación de 4-[(2-Etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-piperidina

Se recogió éster *terc*-butílico del ácido 2-[(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina-4-carboxílico (0,761 g) se recogió en HCl 1 M en dioxano (7,4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El dioxano se retiró y el sólido pegajoso residual se recogió en DCM, se lavó con NaOH 1 M, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró sobre sílice. El material se purificó por MPLC (de 95:5 a 75:25 de DCM/MeOH+NH_4OH al 1%). El producto recogido no era limpio, así que se purificó por HPLC preparativa, dando 0,077 g de 4-[(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-piperidina (rendimiento del 21%, M+1 = 312,2).

Los compuestos de fórmulas I, II o III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a mamíferos por vía oral, parenteral (tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal y técnicas de infusión), rectal, bucal o intranasal. En general, estos compuestos se administran más deseablemente en dosis que varían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, en dosis unitarias o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis al día), aunque se producirán necesariamente variaciones dependiendo de la especie, peso y afección del paciente a tratar y de la respuesta individual del paciente a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período de tiempo e intervalo al que se realiza tal administración. Sin embargo, se emplea más deseablemente un nivel de dosificación que está en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg al día. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario nocivo, con la

condición de que tales niveles de dosificación mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o junto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de las vías indicadas anteriormente, y tal administración puede realizarse en dosis unitarias o múltiples. Más particularmente, los nuevos agentes terapéuticos de esta invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación diferentes, es decir, pueden combinarse con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en forma de comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, supositorios, gelatinas, geles, pastas, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes o cargas sólidos, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales pueden edulcorarse y/o aromatizarse adecuadamente. En general, la relación en peso entre los nuevos compuestos de esta invención y el vehículo farmacéuticamente aceptable estará en el intervalo de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 2:1, y preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:1.

Para la administración oral, pueden emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicina junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga.

Además, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco suelen ser muy útiles para propósitos de compresión. Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o tintes, y, si se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión así como, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de un compuesto de la presente invención en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas deben tamponarse adecuadamente (preferiblemente a un pH mayor de 8) si fuera necesario y el diluyente líquido debe volverse primero isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyección intra-articular, intra-muscular y subcutánea. La preparación de todas estas soluciones en condiciones estériles se realiza fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Esta invención se refiere a procedimientos para tratar un trastorno o afección del sistema nervioso central tal como ADHD, ansiedad, depresión, esquizofrenia y otros trastornos indicados en la descripción de los procedimientos de la presente invención, donde un nuevo compuesto de esta invención y uno o más de los otros agentes activos indicados anteriormente

(por ejemplo, un antagonista del receptor NK1, un ansiolítico, un agente antipsicótico, antidepresivo triciclico, antagonista del receptor 5HT1B o inhibidor de la recaptación de serotonina) se administran juntos, como parte de la misma composición farmacéutica, así como a procedimientos en los que tales agentes activos se administran porparada como parte de un régimen de dosificación diseñado para obtener los beneficios de la terapia de combinación. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis de un agente activo administrado y los intervalos específicos entre las dosis de cada agente activo dependerán del sujeto a tratar, del agente activo específico a administrar y de la naturaleza y gravedad del trastorno o afección específico a tratar. En general, los nuevos compuestos de esta invención, cuando se usan en forma de un agente activo unitario o en combinación con otro agente activo, se administrarán a un ser humano adulto en una cantidad de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 300 mg al día, en dosis unitarias o divididas, preferiblemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg al día. Tales compuestos pueden administrarse en un régimen de hasta 6 veces al día, preferiblemente de 1 a 4 veces al día, especialmente 2 veces al día y más especialmente una vez al día. Sin embargo, pueden producirse variaciones dependiendo de la especie de animal a tratar y de su respuesta individual a dicho medicamento, así como del tipo de formulación farmacéutica elegida y del período e intervalo de tiempo al que se realiza tal administración. En algunos casos, pueden ser más que adecuados niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aún mayores sin provocar ningún efecto

secundario nocivo, con la condición de que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

Una dosis diaria propuesta de un antipsicótico atípico, preferiblemente piprasidona, en los procedimientos y composiciones de combinación de esta invención, para administración oral, parenteral o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg de un antipsicótico atípico por dosis unitaria, que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día. Una dosis diaria propuesta de un antagonista del receptor 5HT1B en los procedimientos y composiciones de combinación de esta invención, para administración oral, parenteral, rectal o bucal a un ser humano adulto medio para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente, es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 2000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 200 mg del antagonista del receptor 5HT1B por dosis unitaria, que podría administrarse, por ejemplo, de 1 a 4 veces al día.

Para la administración intranasal o administración por inhalación, los nuevos compuestos de la invención se liberan convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente con pulverizador de bomba que el paciente aprieta o bombea o en forma de una presentación de pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado o un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación

puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida. El recipiente presurizado o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para el uso en un inhalador o insuflador pueden formularse de manera que contengan una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Las formulaciones de los compuestos activos de esta invención para el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente en el ser humano adulto medio varían preferiblemente de forma que cada dosis medida o "puff" de aerosol contenga de 20 μg a 1000 μg del compuesto activo. La dosis diaria total con un aerosol estará en el intervalo de 100 μg a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces al día, dando, por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

La capacidad de los compuestos de esta invención para unirse al receptor hNET y SERT de serotonina puede determinarse usando ensayos de radioligando y unión a receptor convencionales. Los receptores pueden expresarse de forma heteróloga en líneas celulares y experimentos realizados en preparaciones de membrana de las líneas celulares usando los procedimientos indicados más adelante. Las concentraciones CI_{50} pueden determinarse mediante regresión no lineal de la reducción dependiente de la concentración en la unión específica. La ecuación de Cheng-Prussoff puede usarse para convertir los valores de CI_{50} en concentraciones Ki.

Unión al Receptor hNET:

El grupo Pfizer Ann Arbor Protein Expression and Production suministró pastas celulares de células HEK-293 transfectadas con el transportador

humano de norepinefrina. Los gránulos se resuspendieron en 400 a 700 ml de tampón de ensayo Krebs-HEPES (HEPES 25 mM, NaCl 122 mM, KCl 3 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 1,3 mM y glucosa 11 mM, pH 7,4) con un homogeneizador Polytron a potencia 7 durante 30 seg. Se almacenaron alícuotas de las membranas (5 mg/ml de proteína) en nitrógeno líquido hasta su uso.

El ensayo de unión se realizó en placas de polipropileno de pocillo profundo Beckman con un volumen total de 250 µl que contenían: fármaco (de 10^{-5} M a 10^{-12} M), membranas celulares y [^{125}I]-RTI-55 50 pM (Perkin Elmer, NEX-272; actividad específica 2200 Ci/mmol). La reacción se incubó mediante agitación suave durante 90 min a temperatura ambiente y se terminó por filtración a través de placas de filtro Whatman GF/C usando un recolector de placas de 96 pocillos Brandel. Se añadió fluido de escintilación (100 µl) a cada pocillo, y se determinó el [^{125}I]-RTI-55 unido usando un contador de placas beta Wallac Trilux. Los compuestos de ensayo se procesaron por duplicado, y la unión específica se definió como la diferencia entre la unión en presencia y ausencia de 10 µl M de desipramina.

Se usaron el software Excel y GraphPad Prism para el cálculo y análisis de los datos. Los valores de C_{150} se convirtieron en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Unión al Receptor hSERT:

El grupo Pfizer Ann Arbor Protein Expression and Production suministró pastas celulares de células HEK-293 transfectadas con transportador de serotonina humano. Las gránulos se resuspendieron en 400 a 700 ml de tampón de ensayo Krebs-HEPES (HEPES 25 mM, NaCl 122 mM, KCl 3 mM,

241
242

$MgSO_4$ 1,2 mM, $CaCl_2$ 1,3 mM y glucosa 11 mM, pH 7,4) con un homogeneizador Polytron a potencia 7 durante 30 seg. Se almacenaron alícuotas de las membranas (5 mg/ml de proteína) en nitrógeno líquido hasta su uso.

El ensayo de unión se realizó en placas de polipropileno de pocillo profundo Beckman con un volumen total de 250 µl que contenían: fármaco (de 10^{-5} M a 10^{-12} M), membranas celulares y [^{125}I]-RTI-55 50 pM (Perkin Elmer, NEX-272; actividad específica 2200 Ci/mmol). La reacción se incubó mediante agitación suave durante 90 min a temperatura ambiente y se terminó por filtración a través de placas de filtro Whatman GF/C usando un recolector de placas de 96 pocillos Brandel. Se añadió fluido de escintilación (100 µl) a cada pocillo y se determinó el [^{125}I]-RTI-55 unido usando un contador de placas beta Wallac Trilux. Los compuestos de ensayo se procesaron por duplicado y la unión específica se definió como la diferencia entre la unión en presencia y ausencia de 10 µl M de citalopram.

Se usó el software Excel y GraphPad Prism para el cálculo y análisis de los datos. Los valores de CI_{50} se convirtieron en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Las actividades de hNET y SERT de los compuestos de la presente invención se indican en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo Nº	hNET (Ki)	SERT (Ki)
1	9,9	3942
2	6,3	564
3	33	1581

4	1,6	708
5	13	1176
6	11	3227
7	17	6610
8	4,2	4713
9	15	967
10	689	10000
11	1,8	452
12	6,7	6,4
13	18	4097
14	61	10000
15	15	3772
16	99	4505
18	133	72
19	1015	74
20	593	10000
21	6,8	2500
22 (2*S*,3*R*)	4816	6871
22 (2*S*,3*S*)	12	10000
23	51	2629
24	210	7722
25	124	10000
26	359	2437
27	7903	412

28	8414	1409
29	154	10000
30	41	10000
31	85	348
32	36	10000
33	22	2410
34	141	184
35	11	605
36	3,7	471
37	12	163
38	517	4099
39	3,7	475
40	317	828
41	17	17
42	68	4941
43	172	19
44	5,3	1359
45	10	45
46	6,5	5632
47	8,4	52
48	31	10
49	8,9	729
50	5,2	6260
51	16	10000

52	1617	1351
53	5,9	259
54	1306	10000
55	12	2244
56	41	2463
57	24	94
58	7,4	965
59	61	206
60	14	78
61	68	6603
62	12	65
63	28	2538
64	119	10000
65	85	1195
66	81	176
67	21	93
68	19	660
69	26	1894
70	11	818
71	50	65
73	595	10000
74	55	10000
75	22	849
76	64	349

77	3163	10000
78	7974	10000
79	10	9646
80	7,5	3669
81	9,6	4320
82	11	2609
83	3,9	3116
84	7,3	4865
85	37	869
86	14	8085
87	2893	953
88	633	10000
89	4110	10000
90	211	5045
91	19	2289
92	35	1452
93	11	5603
94	8	811
95	3	3410
96	12	4447
97	9	471
98	22	1140
99	880	1271
100	152	10000

101	66	912
102	82	5740
103	13	6073
104	2386	9786
105	1500	5587
106	54	10000
107	27	3675
108	28	676
109	16	364
110	8,57	356
111	105	237
112	17	105
113	15	71
114	35	75
116	63	1333
118	1137	10000
119	23	66
120	10	10000
121	470	10000
122	11	44
123	935	4116
124	30	346
125	11	10000
126	32	10000

127	7	6280
128	11	3325
129	8	4473
130	457	7057
131	388	99
132	18	6117
133	1457	9059
134	18	10000
135	32	4483
136	102	6135
137	9	1813
138	1609	3822
139	1189	1139
140	71	763
141	40	2745
142	49	4538
143	896	3319
144	304	7221
145	45	4138
146	20	3704
147	2568	2533
148	69	10000
149	9	2311
150	20	2025

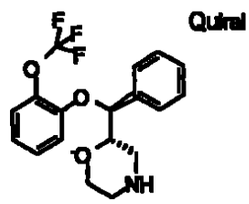
151	4	3290
152	9	1938
153	14	6319
154	12	2524
155	5	768
156	14	801
157	4	2573
158	6	10000
159	7	7368
160	6	6503
161	5	3877
162	5	263
163	13	446
164	13	3067
165	4	351
166	8	1349
167	8	2554
168	5	791
169	6	2982
170	11	4934
171	20	1039
172	24	9341
173	12	10000
174	18	7517

175	15	7640
176	5	3417
177	7	1961
178	3	61
179	18	2553
180	9	8234
181	225	4904
182	31	7084
183	7	5344
184	6	460
185	8	201
186	8	1255
187	15	224
188	14	2212
189	147	5218
190	6	4338
191	6	5832
192	38	1880
193	3	707
194	9	2560
195	10	7057
196	9	10000
197	18	811
198	30	62

199	8	2942
200	9546	10000
201	171	10000
202	45	722

EJEMPLOS

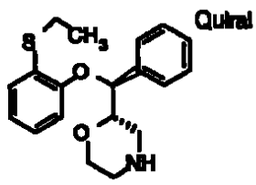
Ejemplo 1



Quiral

Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina a partir de bencilglicidol y 2-trifluorometoxifenol de acuerdo con el Procedimiento General A (Esquema A) y se aisló en forma de un aceite gomoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,22 (m, 5H), 7,07 (d, 1H), 6,91 (dt, 1H), 6,72 (m, 2H), 5,04 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,46 (t, 1H), 1,61 (s, 1H). EM (IE): calculado: [$C_{18}H_{18}O_3F_3N$] 353, Encontrado: [M+H]: 354. Análisis elemental: calculado: C 61,19%, H 5,10%, N 3,97%. Encontrado: C 60,33%, H 5,04%, N 3,82%.

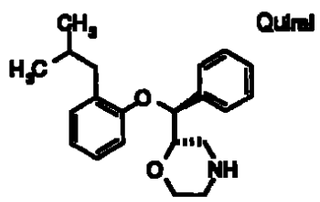
Ejemplo 2



Quiral

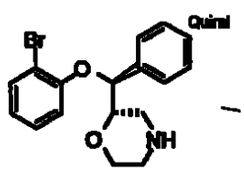
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-etilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-etilsulfanil-fenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 330 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3



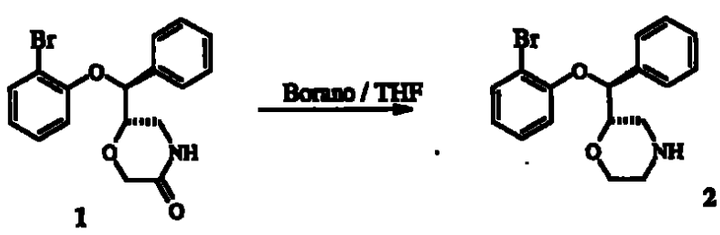
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-isobutil-fenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 326 $[M+H]^+$.

Ejemplo 4



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-bromofenol de acuerdo con el procedimiento general A con la siguiente modificación de la reacción de reducción final.

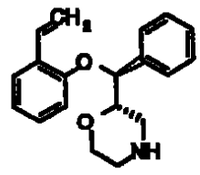
Esquema:



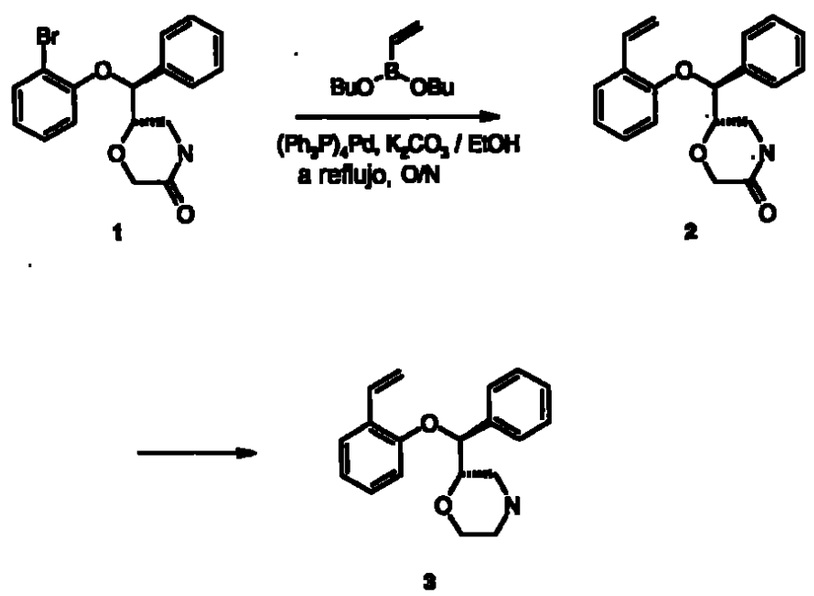
Preparación del compuesto morfolina 2:

A una solución de la bromomorfolinona 1 (1,0 g, 2,76 mmol) en 20 ml de THF se le añadieron 10 ml de borano 1,0 M en THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se interrumpió añadiendo 3 ml de una solución 3,0 M de ácido clohídrico y se calentó a 80ºC durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con una solución 2,0 M de hidróxido sódico. El producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice (EtOAc:MeOH = 9:1), dando 2-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina (2) en forma de un aceite denso (0,650 g, 67,6%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,50 (d, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 7,06 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 5,20 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 2,90-2,50 (m, 4H). EM (EN) m/z 347,96 $[C_{17}H_{18}BrNO_2+H]^+$. Análisis: Calc. para $C_{17}H_{18}BrNO_2$: C, 58,63; H, 5,21; N, 4,02. Encontrado: C, 58,20; H, 5,12; N, 4,37.

Ejemplo 5



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-vinil-fenoxi)-metil]-morfolina a partir de 6-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolin-3-ona de acuerdo con el Procedimiento General A y el Procedimiento General B como se detalla a continuación.



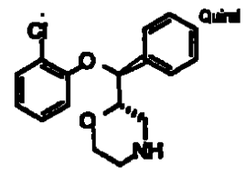
Síntesis del compuesto 2

A una mezcla de 1 (1,0 g, 2,76 mmol) en etanol desgasificado (25 ml) se le añadieron *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio (0) (0,319 g, 0,276 mmol), carbonato potásico (1,14 g, 8,28 mmol) y éster dibutílico del ácido vinilbórico (1,22 ml, 5,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente, los contenidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 70% en hexano, dando el compuesto 2 en forma de un aceite incoloro (0,351 g, 47%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,46 (dd, 1H), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,16 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,45 (s a, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,31 (dd, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,30 (cAB, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,34 (t, 1H), 3,05 (td, 1H); EM (EN) 310,2 $[C_{19}H_{19}NO_3+H]^+$.

Preparación del compuesto 3 (2-[Fenil-(2-vinil-fenoxi)-metil]-morfolina)

A una solución de la morfolinona 2 (0,255 g, 0,825 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió gota a gota Red-Al (solución al 65% en tolueno) (0,8 ml, 2,55 mmol) a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 2,5 h. El exceso de Red-Al se destruyó mediante la adición gota a gota de una solución 2 M de NaOH (2,7 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con tolueno (2 x 15 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice usando alcohol metílico al 10% en acetato de etilo, dando el compuesto morfolina 3 (2-[fenil-(2-vinil-fenoxi)-metil]-morfolina) en forma de un aceite viscoso incoloro (0,154 g, 63%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,46-7,18 (m, 7H), 7,01 (m, 1H), 6,84 (t, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,29 (dd, 1H), 5,12 (d, 1H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,64 (dt, 1H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H); EM (EN) 296,1 $[C_{18}H_{21}NO_2+H]^+$; pureza por HPLC (94,3%); Análisis: Calc. $C_{18}H_{21}NO_2 \cdot 0,5\ H_2O$: C, 74,91, H, 7,23; N, 4,60. Encontrado: C, 75,41, H, 7,09; N, 4,95.

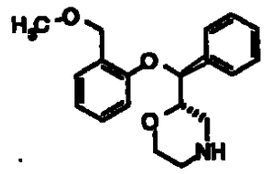
Ejemplo 6



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-cloro-fenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un líquido incoloro (Rendimiento: 0,325 mg, 51%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,40-7,35 (m, 6H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 5,20 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,65 (s, 1H). EM (EN) m/z 304,06

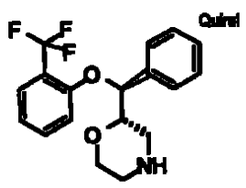
$[C_{17}H_{18}ClNO_2+H]^+$. Análisis: Calc. para $C_{17}H_{18}ClNO_2$: C, 67,21; H, 5,91; N, 4,61. Encontrado: C, 66,51; H, 6,19; N, 5,51.

Ejemplo 7



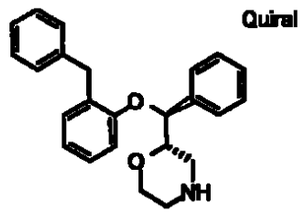
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-bromofenol por medio de 6-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolin-3-ona de acuerdo con los Procedimientos Generales A y F y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 314 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8



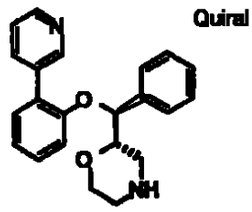
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-trifluorometil-fenoxi)-metil]-morfolina a partir de 2-trifluorometilfenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un líquido incoloro (Rendimiento: 0,36 mg, 65%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,55 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 6H), 6,90 (m, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 3H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,60 (s a, 1H). EM (EN) m/z 338,07 $[C_{17}H_{18}ClNO_2+H]^+$. Análisis: Calc. para $C_{18}H_{18}F_3NO_2$: C, 64,09; H, 5,38; N, 4,54. Encontrado: C, 63,52; H, 5,44; N, 4,66.

Ejemplo 9



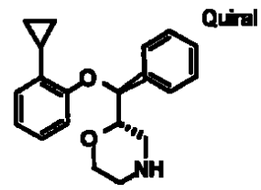
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-bencil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-bencilfenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite denso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 (m, 11H), 7,00 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,92 (d, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 1,76 (s a, 1H). (EN) m/z 360,18 [$C_{24}H_{25}NO_2$+H^+].

Ejemplo 10



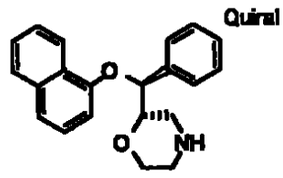
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piridin-4-il-fenoxi)-metil]-morfolina a partir de 6-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolin-3-ona y ácido 4-piridinbórico de acuerdo con los procedimientos generales A y B y se aisló en forma de una goma viscosa densa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,65 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,32-7,18 (m, 7H), 6,96 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,80 (s a, 1H). EM (EN) m/z 347,08 [$C_{22}H_{22}N_2O_2$+H]$^+$. Análisis: Calc. para $C_{22}H_{22}N_2O_2$0,5H_2O: C, 74,34; H, 6,52; N, 7,88. Encontrado: C, 74,15; H, 6,84; N, 7,37.

Ejemplo 11



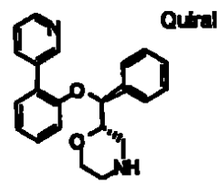
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 6-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolin-3-ona y ácido ciclopropilbórico de acuerdo con los procedimientos generales A y B y se aisló en forma de un aceite viscoso incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,40-7,24 (m, 5H), 6,91 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,65 (dt, 1H), 2,85-2,59 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 0,99-0,89 (m, 2H), 0,74-0,59 (m, 2H); EM (EN) 310,1 $[C_{20}H_{23}NO_2+H]^+$; pureza por HPLC (98,6%); Análisis: Calc. para $C_{20}H_{23}NO_2$: C 77,64, H 7,49, N 4,53. Encontrado: C 76,61, H 7,58, N 4,37.

Ejemplo 12



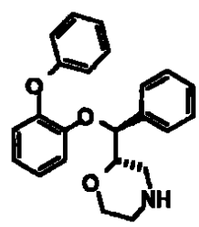
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(naftalen-1-iloxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de naftol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 320 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13



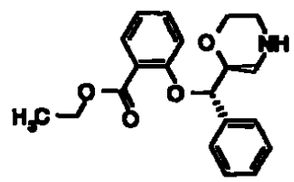
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piridin-3-il-fenoxi)-metil]-morfolina a partir de 6-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolin-3-ona y ácido 4-piridinbórico de acuerdo con los procedimientos generales A y B y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 347 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14



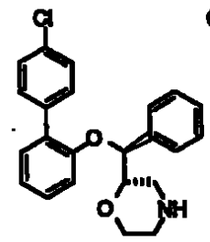
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-fenoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-fenoxifenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 362 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15



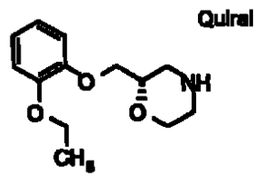
Se sintetizó éster etílico del ácido (2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-benzoico a partir de 6-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolin-3-ona de acuerdo con los Procedimientos Generales A y F y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 342 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16



Se sintetizó (*S*)-2-[((*S*)-4'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-bromofenol de acuerdo con los procedimientos generales A y B y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 17



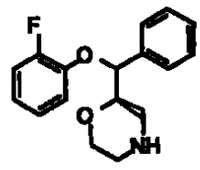
Se sintetizó (*S*)-2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolina a partir de éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-hidroximetil-morfolin-4-carboxílico y 2-etoxifenol de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Etapa 1. A una mezcla en agitación a temperatura ambiente del éster *terc*-butílico del ácido (*S*)-2-hidroximetil-morfolin-4-carboxílico, 2-etoxifenol y trifenilfosfina en DME se le añadió gota a gota diisopropilazodicarboxilato. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró (para retirar la mayor parte del DME) y después se suspendió en hexanos. El sólido que se formó se filtró. El filtrado se concentró, se redisolvió en éter dietílico y después se lavó con soluciones de NaOH 1 N (2 x), KH_2PO_4 sat. y salmuera. El extracto orgánico se secó ($MgSO_4$), se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía (MPLC, gel de sílice, EtOAc al 20% en hexanos), dando éster

terc-butílico del ácido (*S*)-2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolin-4-carboxílico, en forma de un aceite incoloro.

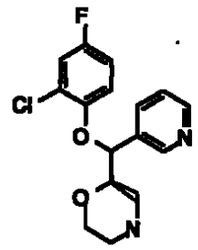
Etapa 2. Fumarato de (*S*)-2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolina. Una solución del éster *terc*-butílico de ácido (*S*)-2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolin-4-carboxílico, en CH_2Cl_2 se trató con ácido trifluoroacético. La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 durante 2 h, se concentró y después se repartió entre $CHCl_3$ y una solución ac. al 10% de NH_4OH. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. La muestra se convirtió en la sal del ácido fumárico en 2-propanol y se precipitó en acetonitrilo, dando fumarato de (*S*)-2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolina en forma de un sólido blanco, p.f. 126-127°C. Análisis, calc. para $C_{13}H_{19}NO_3$ x $C_4H_4O_4$ (353,375): C, 57,78; H, 6,56; N, 3,96. Encontrado: C, 57,61; H, 6,50; N, 3,93.

Ejemplo 18



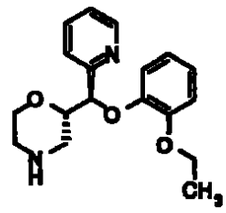
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-fluorofenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 288 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19



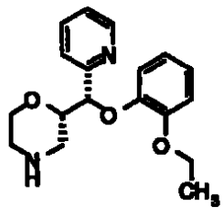
Se sintetizó (*S*)-2-[(*R*)-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina a partir de morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de una espuma gomosa. EM (IQPA): 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20



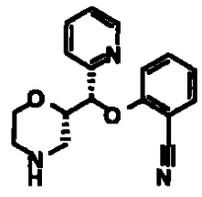
Se sintetizó (*S*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina a partir de 2-bromopiridina y 2-etoxifenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21



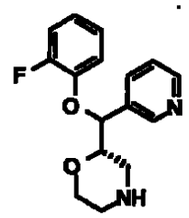
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina a partir de 2-bromopiridina y 2-etoxifenol de acuerdo con el procedimiento general E y se aisló en forma de la sal succinato. EM (IQPA): 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22



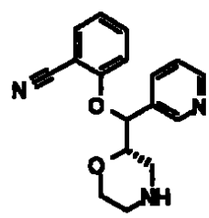
Se sintetizaron independientemente (2*S*,3*R*) y (2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-piridin-2-il-metoxi)-benzonitrilo a partir de 2-bromopiridina y 2-cianofenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aislaron en forma de aceites gomosos que se demostró, mediante H RMN, que eran una mezcla de diastereoisómeros. La separación de estos isómeros proporcionó una espuma gomosa. EM (IQPA): 296 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23



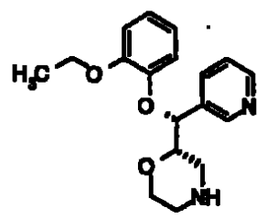
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-fluorofenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina mediante morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol a partir de 3-bromopiridina y 2-fluorofenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso (mezcla de diastereoisómeros). EM (IQPA): 289 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24



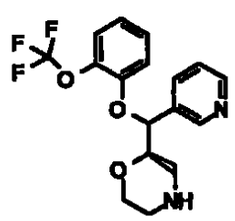
Se sintetizó (2*S*,3*R*)-2-(morfolin-2-il-piridin-3-il-metoxi)-benzonitrilo mediante morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol a partir de 3-bromopiridina y 2-cianofenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 296 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25



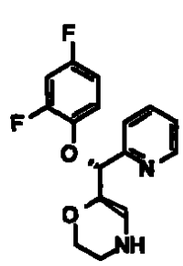
Se sintetizaron independientemente (2*R*,3*R*) y (2*S*,3*R*)-2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina mediante morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol a partir de 3-bromopiridina y 2-etoxifenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aislaron en forma de aceites. EM (IQPA): 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26



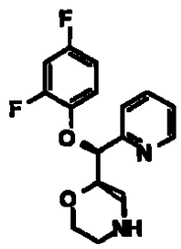
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-piridin-3-il-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina mediante morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol a partir de 3-bromopiridina y 2-trifluorometoxifenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 355 $[M+H]^+$.

Ejemplo 27



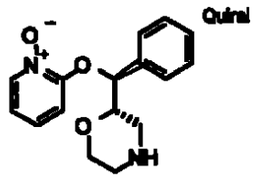
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina mediante morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol a partir de 2-bromopiridina y 2,4-difluorofenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 307 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28



Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina mediante morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol a partir de 2-bromopiridina y 2,4-difluorofenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 307 $[M+H]^+$.

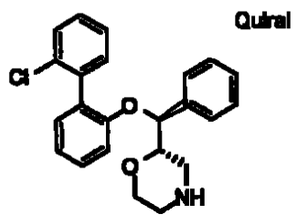
Ejemplo 29



Se sintetizó (*S*)-2-[((*S*)-1-oxi-piridin-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite denso amarillo claro (0,095 g, 35%). ^{1}H RMN (CD_3OD) δ: 7,55 (dd, 1H), 7,45-7,31 (m, 6H), 6,54 (dd, 1H), 6,07 (dt, 1H), 5,48 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,90 (td, 1H), 3,62 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,56 (dd, 1H), 2,41 (dd, 1H); EM (EN) 287,0

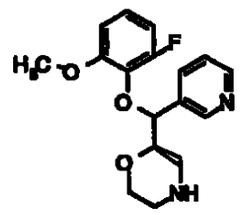
$(C_{16}H_{18}N_2O_3+H)^+$; pureza por HPLC (98%); análisis CHN calculado para $C_{16}H_{18}N_2O_3$: C 66,65, H 6,99, N 9,72, encontrado: C 66,67, H 6,70, N 9,32.

Ejemplo 30



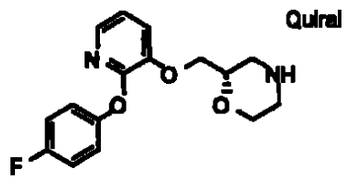
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2'-Cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-bromofenol empleando ácido 2-clorobórico en los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de una goma viscosa densa. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,48 (m, 1H), 7,40-7,10 (m, 10H), 6,96 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,30 (m, 1H). EM (EN) m/z 380,03 $[C_{23}H_{22}ClNO_2+H]^+$. Análisis: Calc. $C_{23}H_{22}ClNO_2$: C, 72,72, H, 5,84; N, 3,69. Encontrado: C, 72,41, H, 5,90; N, 3,80.

Ejemplo 31



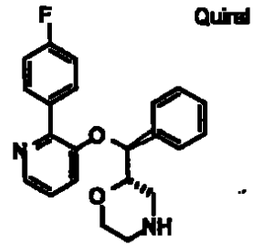
Se sintetizaron independientemente (2*R*,3*R*) y (*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina mediante morfolin-2-il-piridin-3-il-metanol a partir de 3-bromopiridina y 2-fluoro-6-metoxifenol de acuerdo con el procedimiento general B con modificación C y se aislaron en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 319 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32



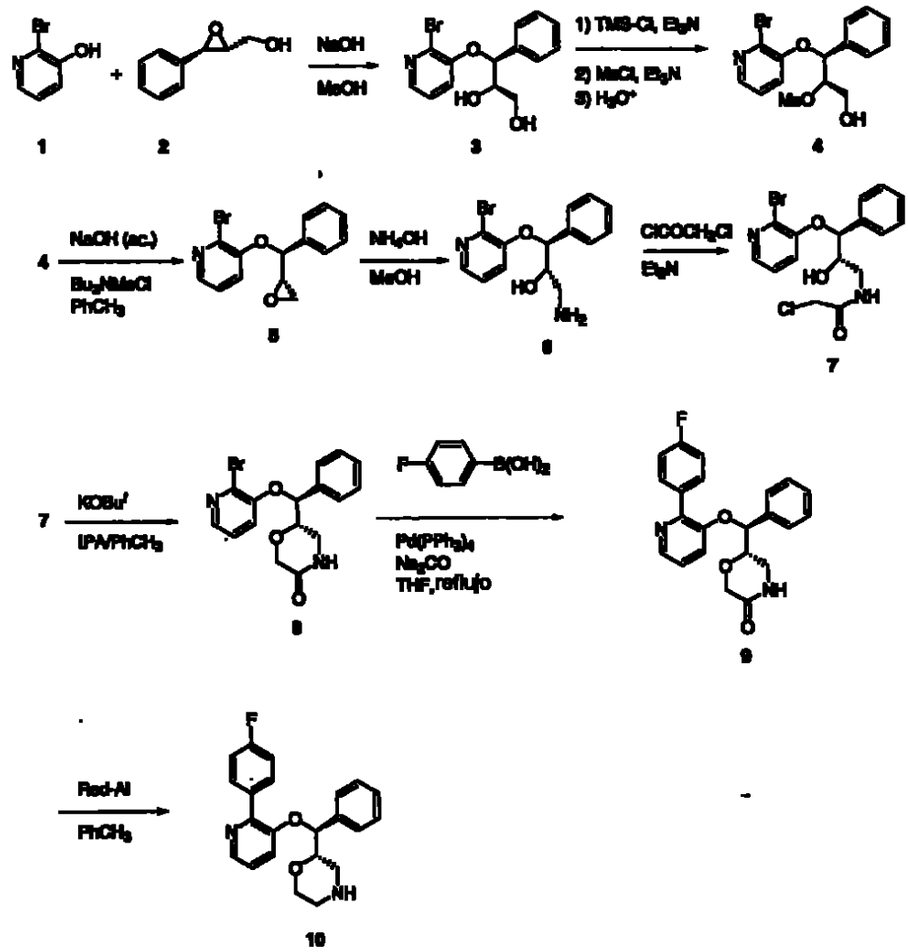
Se sintetizó (*S*)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina mediante el Procedimiento General D y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 305 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33



Se sintetizó (*S*)-2-{(*S*)-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina de acuerdo con el siguiente esquema y procedimiento (que es una variación de los Procedimientos Generales A y B):

Esquema G: Síntesis de compuestos piridilmorfolina.



Preparación del Compuesto 3

Una solución de 2-bromopiridinol 1 (7,6 g, 44 mmol) en hidróxido sódico acuoso 1 N (44 ml, 44 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió en una porción fenilglicidol 2 (5,0 g, 33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 75ºC durante 5 h. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró

a presión reducida. El producto de reacción se purificó sobre gel de sílice (eluyente 1:1 de hexanos/acetato de etilo), dando el diol 3 (7,5 g, 69%) en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,00 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 5,32 (d, 1H), 4,00 (m,2H), 3,84 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,60 (m, 1H).

Preparación del Compuesto 4

A una solución del diol 3 (5,0 g, 15,4 mmol) en acetato de etilo (120 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina (3,2 ml, 23,0 mmol). Se añadió clorotrimetilsilano (2,5 ml, 19,7 mmol) mediante una jeringa y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por CCF no mostró diol restante. Se añadió una cantidad más de trietilamina (3,2 ml, 23,0 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,6 ml, 20,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se trató con HCl 1 N y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando 3,5 g del mesilato 4 (56%) que se usó sin purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,58 (d, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,76 (s, 3H).

Preparación del Compuesto 5

A una solución del compuesto 4 (5,5 g, 13,7 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió hidróxido sódico 1 N (41 ml, 41 mmol) seguido de cloruro de tributilmetilamonio (al 75% en peso en agua, 0,5 ml). La mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se calentó a 75ºC durante 4 horas. El análisis por CCF no mostró mesilato restante. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con tolueno y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. La cromatografía del producto sobre una columna de gel de sílice (7:3 hexanos/acetato de etilo como eluyente) dio 4,0 g del epóxido 5 (96%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,06 (m, 2H), 4,92 (d, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,82 (m, 1H).

Preparación del Compuesto 6

A una solución de amoniaco concentrado (60 ml) en metanol (60 ml) se le añadió una solución del compuesto 5 (4,0 g, 13,1 mmol) en metanol (50 ml) durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis por CCF no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando 4,0 g (95%) del aminoalcohol 6 en forma de un aceite amarillo que se usó sin purificación.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 6,96 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,20 (s a, 3H).

Preparación del Compuesto 7

A una solución agitada del compuesto 6 (4,0 g, 12,4 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió trietilamina

(2,3 ml, 16,5 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,2 ml, 15,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis por CCF no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre bicarbonato sódico saturado acuoso y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La retirada del disolvente a presión reducida dio la cloroacetamida 7 (4,4 g, 89%) en forma de un sólido blanquecino que se usó sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,24 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,44 (m, 2H).

Preparación del Compuesto 8

A una solución agitada del compuesto 7 (4,4 g, 11,0 mmol) en alcohol isopropílico/tolueno (90 ml/30 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de *terc*-butóxido potásico (3,9 g, 33,0 mmol) en alcohol isopropílico (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el que el análisis por CCF indicó que la reacción se había completado. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 6,5 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó, se basificó mediante la adición de NaOH 2 N, se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó sobre una columna de gel de sílice (3:1 de acetato de etilo/hexanos), dando la morfolinona 8 (2,4 g, 60%) en forma de un sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (m, 1H), 7,37 (m,

5H), 7,03 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,00 (s a, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,13 (m, 1H).

Preparación del Compuesto 9

A una solución del compuesto 8 (0,526 g, 1,45 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron carbonato sódico acuoso (2 M, 7 ml, 14 mmol), ácido 4-fluorofenilbórico (0,683 g, 4,88 mmol) y *tetraquis*trifenilfosfina paladio (0) (0,093 g, 0,080 mmol). La mezcla de reacción oscura se calentó a 75-80°C durante 3 h. La comprobación por RMN no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. La cromatografía inicial del producto de reacción dio 0,4 g del producto deseado en forma de un sólido amarillo espumoso. El producto se purificó por cromatografía de nuevo sobre gel de sílice (eluyente 1:1 de diclorometano/acetonitrilo), dando 0,37 g del compuesto 9.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 (m, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,12 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 5,96 (s a, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,86 (m, 1H).

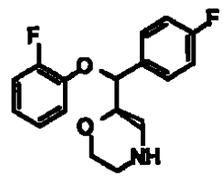
^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -113,770 (s, 1F)

Preparación de 10

Una solución del compuesto 9 (0,95 g, 2,90 mmol) en tolueno anhidro (25 ml) se puso en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota una solución comercial de Red-Al en tolueno (al 65% en peso, 3,0 ml, 10,0 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a

temperatura ambiente durante 1,5 h, momento en el que el análisis por CCF indicó la presencia de material de partida. Se añadió una cantidad más de Red-Al (0,3 ml, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h más hasta que la reacción se completó según CCF. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se inactivó mediante la adición gota a gota de hidróxido sódico 2 N. La mezcla se diluyó con agua y la fase acuosa se separó y se extrajo con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando 0,21 g de un aceite turbio. Este aceite se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente 4:1 de acetato de etilo/metanol), dando 2-{[2-(4-Fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina (10) (0,16 g, 66%) en forma de un aceite denso. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,14 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 5,10 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,50 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -114,394 (m, 1F); (EM) m/z 364,97 [$C_{22}H_{21}FN_2O_2$+H^+]; CHN - $C_{22}H_{21}FN_2O_2$ Calc.: C 72,51%, H 5,81%, N 7,69% Encontrado: C 72,39%, H 6,07%, N 8,04%.

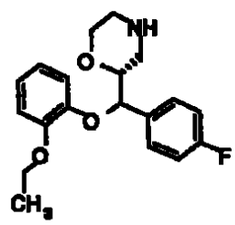
Ejemplo 34



Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina a partir de bromuro de (3-fluorofenil)magnesio y 2-fluorofenol de acuerdo con el

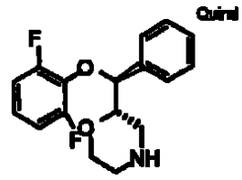
procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 306 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35



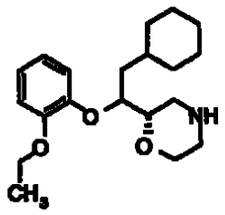
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina a partir de bromuro de (4-fluorofenil)magnesio y 2-etoxifenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36



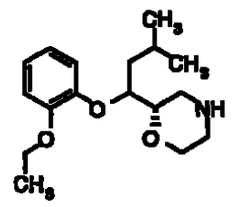
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2,6-difluorofenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 306 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37



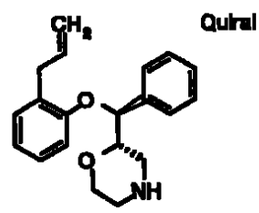
Se sintetizaron (*S*)-2-[(*S*)-2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina y (2S,3*R*)-2-[2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina a partir de bromuro de metilenciclohexilmagnesio de acuerdo con el procedimiento general C y se aislaron en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 334 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-1-(2-etoxi-fenoxi)-3-metil-butil]-morfolina a partir de bromuro de isobutilmagnesio de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 294 $[M+H]^+$.

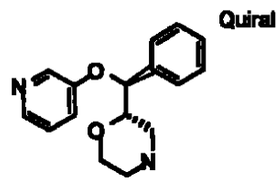
Ejemplo 39



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-alil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-alilfenol de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de un aceite viscoso incoloro (0,415 g, 79%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,38-7,24 (m, 5H), 7,10 (dd, 1H), 6,98 (dt, 1H), 6,81 (dt, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,18-5,04 (m, 3H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,65 (dt, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,70-2,54 (m, 2H); EM (EN) 310,0 $[C_{20}H_{23}NO_2+H]^+$; pureza por HPLC (98,2%);

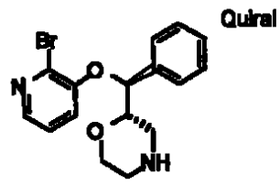
Análisis: Calc. $C_{20}H_{23}NO_2$: C 77,64, H 7,49, N 4,53. Encontrado: C 76,94, H 7,48, N 5,43.

Ejemplo 40



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina a partir de la amida correspondiente (6-[fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolin-3-ona) (véase el Esquema G, compuesto 8) usando el siguiente procedimiento: Una solución del compuesto 1 (0,30 g, 0,85 mmol) en tolueno anhidro (3,0 ml) se puso en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a 0°C y se le añadió gota a gota una solución comercial de Red-Al (al 65% en peso en tolueno, 1,0 ml, 3,3 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis por CCF no mostró material de partida restante. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se inactivó mediante la adición gota a gota de hidróxido sódico 2 N. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno, la fase acuosa se separó y se extrajo de nuevo con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, dando 0,30 g de un aceite pardo claro. Dos cromatografías del producto de reacción sobre gel de sílice (eluyente - 3:1 de acetato de etilo/metanol la segunda) dieron 0,080 g (35%) del producto deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,24 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 5,10 (d, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,84 (s a, 1H). (EM) m/z 271,05 [$C_{16}H_{18}N_2O_2$+H^+]; CHN - $C_{16}H_{18}N_2O_2$ Calc.: C 71,09%, H 6,71% N 10,36%. Encontrado: C 70,49%, H 6,70%, N 9,83%.

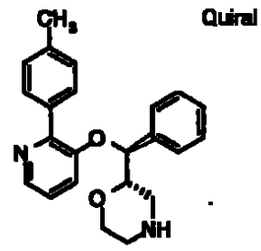
Ejemplo 41



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-piridin-3-iloxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de la amida correspondiente (6-[fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolin-3-ona) usando el siguiente procedimiento: A una solución del compuesto 1 (0,4 g, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución comercial de complejo de borano-tetrahidrofurano (1,0 M en tetrahidrofurano, 3,4 ml, 3,4 mmol) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El análisis por CCF mostró que no se había producido la reacción. Se añadió una cantidad más de complejo de borano-tetrahidrofurano (3,0 ml, 3,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. El análisis por CCF no mostró material de partida. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente, se trató con HCl 1 N, se agitó durante 30 minutos, se basificó mediante la adición de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. Dos cromatografías del producto de reacción sobre gel de sílice (eluyente - 3:1 de acetato de etilo/metanol para la primera cromatografía, 10:1 de diclorometano/metanol para la segunda) dieron 0,063 g (16%) del producto deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (m, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,00 (m, 2H), 5,16 (d, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,80 (s a, 1H). (EM) m/z 350,92 [$C_{16}H_{17}BrN_2O_2$+H^+] HPLC - 91,49% CHN -

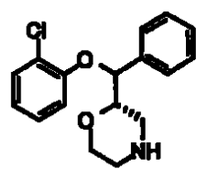
$C_{22}H_{21}FN_2O_2$ Calc.: C 55,03%, H 4,91%, N 8,02% Encontrado: C 55,01%, H 4,97%, N 8,60%.

Ejemplo 42



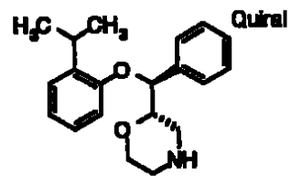
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-p-tolil-piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina a partir de la amida correspondiente (6-[fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolin-3-ona) usando el Procedimiento General B (empleando ácido 4-metilfenilbórico en la etapa de acoplamiento) y dio 0,20 g de un aceite pardo claro. Dos cromatografías del producto de reacción sobre gel de sílice (eluyente - 3:1 de acetato de etilo/metanol) dieron 0,080 g (35%) del producto deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 (m, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,27 (m, 7H), 7,07 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,13 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,44 (s, 3H). (EM) m/z 361,07 [$C_{23}H_{24}N_2O_2$+H^+].

Ejemplo 43



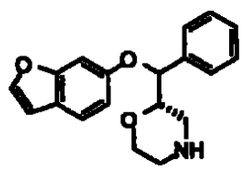
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-clorofenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 305 [M+H]$^+$.

Ejemplo 44



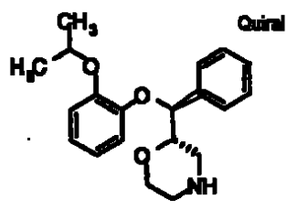
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-isopropilfenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,40-7,30 (m, 5H), 7,19 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,70 (s a, 1H), 1,32 (d, 3H), 1,30 (d, 3H). EM (EN) m/z 312,06 $[C_{20}H_{25}NO_2+H]^+$. Análisis: Calc. para $C_{20}H_{25}NO_2$: C, 77,14; H, 8,09; N, 4,50. Encontrado: C, 75,62; H, 8,47; N, 5,09.

Ejemplo 45



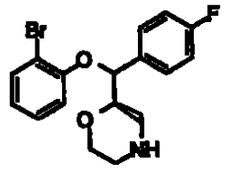
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(Benzofuran-6-iloxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de éster *terc*-butílico del ácido 2-(hidroxi-fenil-metil)-morfolina-4-carboxílico y 6-hidroxibenzofurano de acuerdo con el Procedimiento General C empleando la secuencia de eterificación alternativa (mediante el mesilato) y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 310 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46



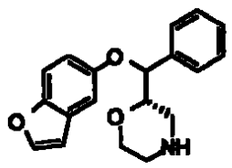
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-Isopropoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-isopropoxifenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 328 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47



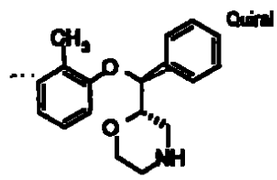
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2-Bromo-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina a partir de bromuro de 4-fluorofenolmagnesio y bromofenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48



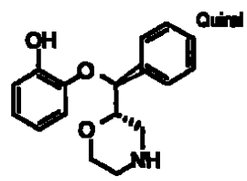
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(benzofuran-5-iloxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C empleando la secuencia de eterificación alternativa (mediante el mesilato) y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 310 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49



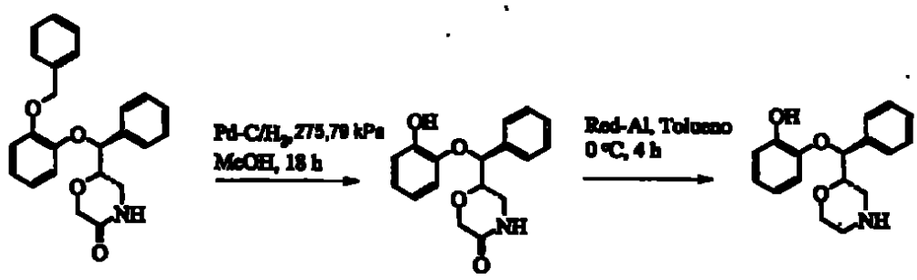
Se sintetizó (*S*)-2-((*S*)-fenil-o-toliloxi-metil)-morfolina a partir de 2-metilfenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 284 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50



Se sintetizó (2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenol a partir de 2-benciloxifenol de acuerdo con el procedimiento general A con la siguiente modificación:

Esquema:



1 2 3

Experimento:

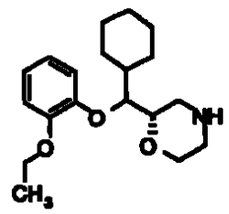
Etapa 1: Preparación del compuesto 2

Una mezcla de 1 (0,61 g, 1,568 mmol) y Pd al 10%-C (0,22 g) en metanol:tetrahidrofurano (50 ml:20 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (275,790 kPa (40 psi)) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de una columna de celita y se concentró a presión reducida, dando el fenol 2 en forma de una goma viscosa densa (Rendimiento: 0,224 g, 47,8%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,58 (s a, 1H), 7,41-7,35 (m, 5H), 7,08 (s a, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,30 (d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,75 (d, 1H). EM (EN) m/z 300,09 $[C_{17}H_{17}NO_4+H]^+$.

Etapa 2: Preparación del compuesto 3

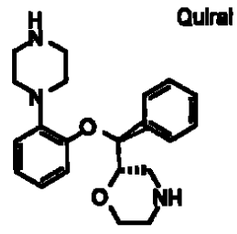
A una solución de la morfolinona 2 (0,214 g, 0,750 mmol) en tolueno (10 ml), se le añadió gota a gota Red-Al (solución al 65% en tolueno, 1,5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de hielo durante 4 h. El exceso de Red-Al se destruyó mediante la adición gota a gota de una solución 2 M de NaOH (5 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl 6 N. La solución se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con tolueno (2 x 10 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol, 80:20), dando el compuesto morfolina 3 en forma de un sólido incoloro (Rendimiento: 0,062 g, 31%), p.f. 156-158°C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,45-7,38 (m, 5H), 6,97 (m, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,42 (m, 1H). EM (EN) m/z 285,98 $[C_{17}H_{19}NO_3+H]^+$. Análisis: Calc. para $C_{17}H_{19}NO_3$ (0,5 H_2O) C, 69,37; H, 6,85; N, 4,76. Encontrado: C, 69,68; H, 5,45; N, 4,44.

Ejemplo 51



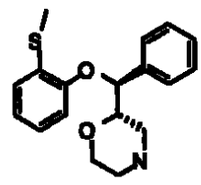
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-ciclohexil-(2-etoxi-fenoxi)-metil]-morfolina a partir de bromuro de ciclohexilmagnesio y 2-etoxifenol de acuerdo con el procedimiento general C y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 320 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piperazin-1-il-fenoxi)-metil]-morfolina de acuerdo con los procedimientos generales A y B y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 354 $[M+H]^+$.

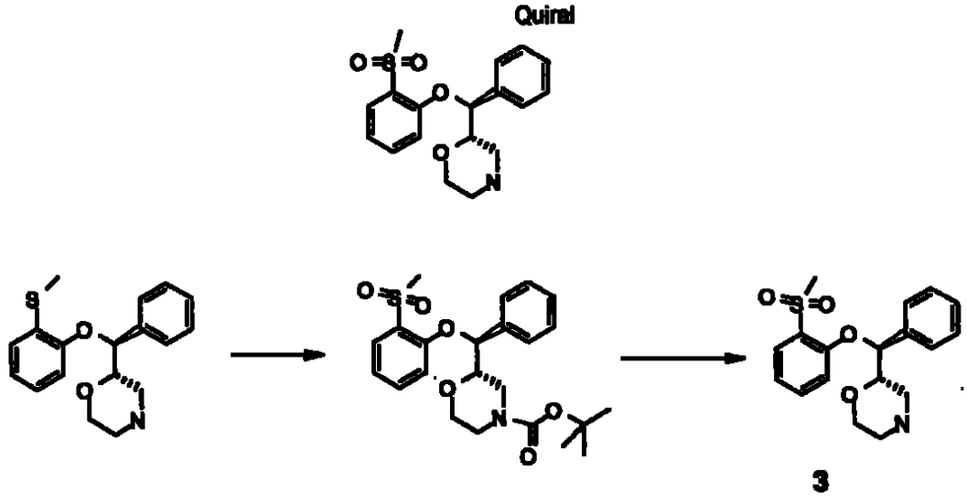
Ejemplo 53



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-metilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-metanosulfanilfenol de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 314 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

Quiral



3

Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-metanosulfonil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de 2-[(2-metanosulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el siguiente procedimiento:

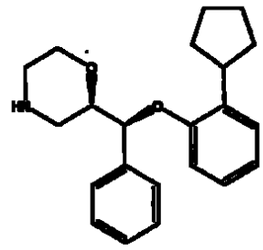
Etapa 1: La amina de partida (250 mg, 0,85 mmol) se disolvió en THF (5 ml) con NaOH (ac. 1 M, 1,0 ml). A esta solución agitada se le añadió BOC_2O (220 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y se extrajo en 1:1 de hexano:EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El material está limpio excepto por algo de BOC_2O que aún está presente.

Etapa 2: El alcohol de partida (270 mg, 0,65 mmol) se disolvió en cloroformo (3,2 ml) y se le añadió mcpba (290 mg, 1,6 mmol) en forma de una

solución en cloroformo (4,0 ml) a 0°C. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se filtró a través de algodón en una pipeta y se extrajo con $NaHCO_3$ acuoso al 5% (2 x 10 ml). Después de la concentración, el análisis por RMN del producto bruto mostró una conversión limpia en un sólo producto. Éste se purificó sobre sílice (EtOAc al 25-70%/hexanos), dando el producto en forma de una espuma incolora.

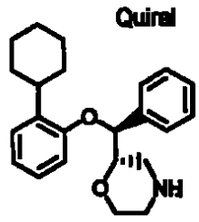
Etapa 3: El material de partida se disolvió en HCl 4 M (solución en dioxano) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Cuando se consumió el material de partida (según CCF, 1 h), la reacción se concentró a sequedad y se recogió en MeOH (con HOAc al 5%). La purificación sobre una columna de intercambio iónico (SCX, 1 g, cargando en HOAc al 5%/MeOH, lavando con MeOH, eluyendo con NH_3 1 M en MeOH) dio un aceite pegajoso incoloro que se determinó que contenía un único isómero según RMN. La rotación óptica de esta muestra (41 mg/ml en MeOH, longitud del recorrido 100 mm, -3,713 grados Arc) fue de -90 grados y el análisis HPLC de la muestra indicó una pureza de >98%. EM (IQPA): 330 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55



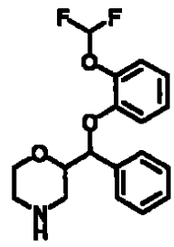
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopentil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 338 $[M+H]^+$.

Ejemplo 56



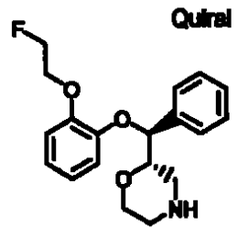
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-Ciclohexil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 352 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-difluorometoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el procedimiento general A y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 336 $[M+H]^+$.

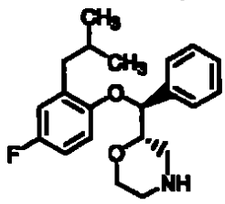
Ejemplo 58



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenoxi]-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 59

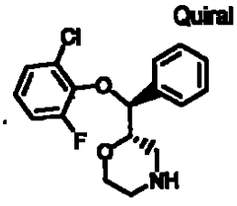
Quiral



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(4-fluoro-2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 344 $[M+H]^+$.

Ejemplo 60

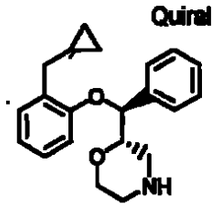
Quiral



Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 322 $[M+H]^+$.

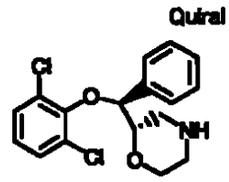
Ejemplo 61

Quiral



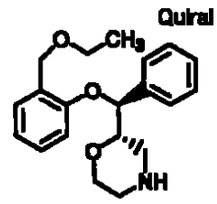
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropilmetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 62



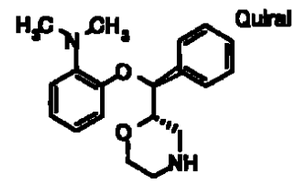
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2,6-dicloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 339 $[M+H]^+$.

Ejemplo 63



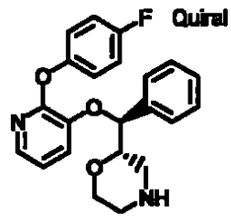
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-Etoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina a partir de [2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol de acuerdo con los Procedimientos Generales A y F y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 328 $[M+H]^+$.

Ejemplo 64



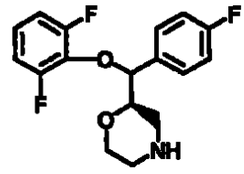
Se sintetizó (2*S*,3*S*)-dimetil-[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-amina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 313 $[M+H]^+$.

Ejemplo 65



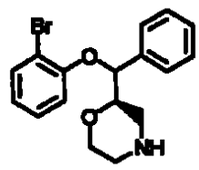
Se sintetizó (*S*)-2-{(*S*)-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina a partir de (*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-piridin-3-iloxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y la reacción de acoplamiento de biarilo del Procedimiento General D y se aisló en forma de un sólido gomoso. EM (IQPA): 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 66



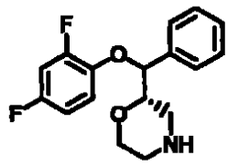
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2,6-difluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de su sal fumarato (sólido blanco). EM (IQPA): 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 67



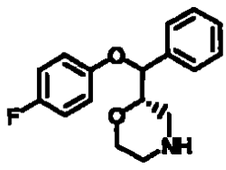
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato (sólido blanco). EM (IQPA): 348 $[M+H]^+$.

Ejemplo 68



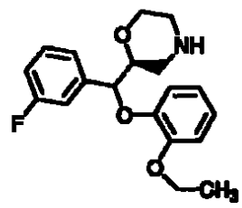
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato (sólido blanco). EM (IQPA): 306 $[M+H]^+$.

Ejemplo 69



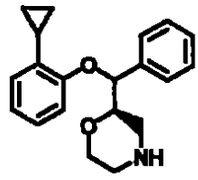
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(4-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato (sólido blanco). EM (IQPA): 288 $[M+H]^+$.

Ejemplo 70



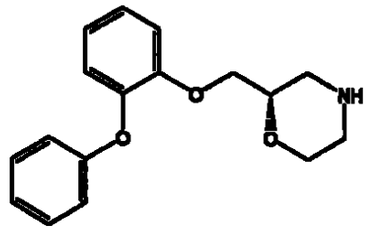
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-(3-fluoro-fenil)-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato (sólido blanco). EM (IQPA): 332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 71



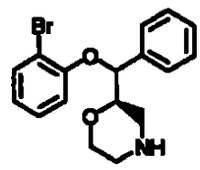
Se sintetizó (*R*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato (sólido blanco). EM (IQPA): 310 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72



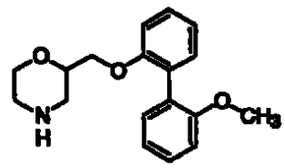
Se preparó (*S*)-2-(2-Fenoxi-fenoximetil)-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General D y se aisló en forma de la sal clorhidrato EM (IQPA): 310 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73



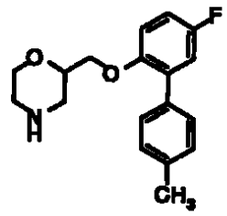
Se preparó 2-(2'-cloro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina mediante la versión bifenilo del Procedimiento General D y se aisló en forma de la sal clorhidrato EM (IQPA): 304 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74



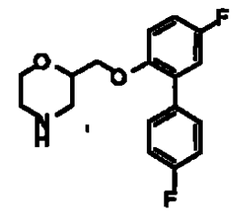
Se preparó 2-(2'-metoxi-bifenil-2-iloximetil)-morfolina mediante la versión bifenilo del Procedimiento General D y se aisló en forma de la sal fumarato EM (IQPA): 300 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75



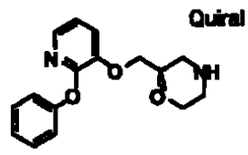
Se prepararon independientemente (*R*)- y (*S*)-2-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina a partir de los alcoholes de (*R*) y (*S*) morfolina mediante la versión bifenilo del Procedimiento General D y se aislaron en forma de la sal fumarato EM (IQPA): 302 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76



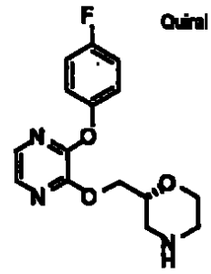
Se prepararon independientemente (*R*)- y (*S*)-2-(5,4'-difluoro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina a partir de los alcoholes de (*R*) y (*S*) morfolina mediante la versión bifenilo del Procedimiento General D y se aislaron en forma de la sal fumarato EM (IQPA): 306 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77



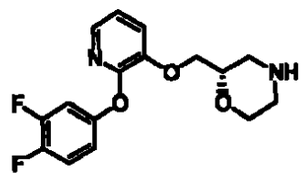
Se preparó (*R*)-2-(2-fenoxi-piridin-3-iloximetil)-morfolina mediante la versión biaril éter del Procedimiento General D y se aisló en forma de la sal fumarato EM (IQPA): 287 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78



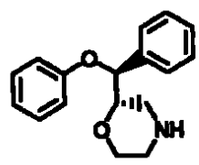
Se preparó (*S*)-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-iloximetil]-morfolina usando el Procedimiento General D partiendo de 2,3-dicloropirazina y se aisló en forma de la sal clorhidrato EM (IQPA): 287 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79



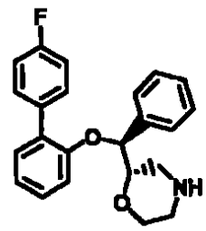
Se preparó (*S*)-2-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina mediante la versión biaril éter del Procedimiento General D y se aisló en forma de la sal fumarato EM (IQPA): 323 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80



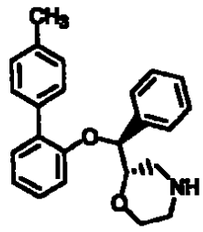
Se sintetizó (*S*)-2-((*S*)-fenoxi-fenil-metil)-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 270 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81



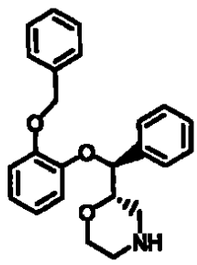
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(4'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 364 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82



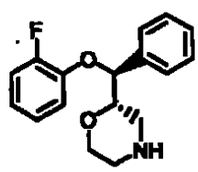
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(4'-metil-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 360 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83



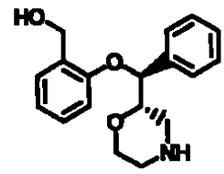
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-benciloxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 376 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84



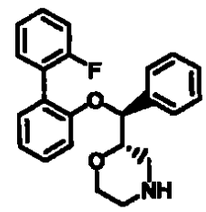
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 288 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85



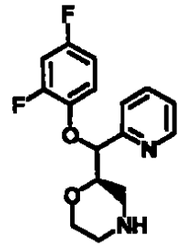
Se sintetizó (2*S*,3*S*)-[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol de acuerdo con los Procedimientos Generales A y F y se aisló en forma de un aceite amarillo pálido. EM (IQPA): 300 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86



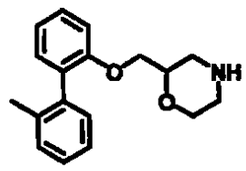
Se sintetizó (*S*)-2-[(*S*)-(2'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de un aceite. EM (IQPA): 364 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87



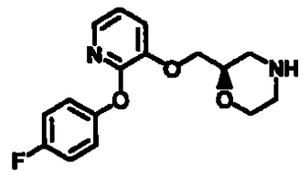
Se sintetizó (2*R*,3*R*)-2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 307 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88



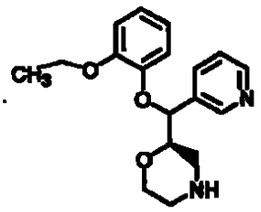
Se sintetizó 2-(2'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina (racémica) de acuerdo con el Procedimiento General D (versión bifenilo) y se aisló en forma de la sal clorhidrato. EM (IQPA): 284 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89



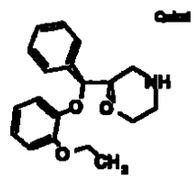
Se sintetizó (2*R*)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General D y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 305 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90



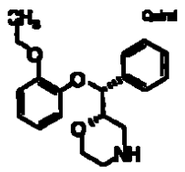
Se sintetizó (2*R*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de una espuma blanca. EM (IQPA): 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91



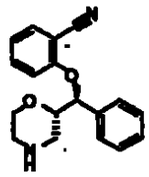
Se preparó (*R*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de una espuma. EM (IQPA): 314 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92



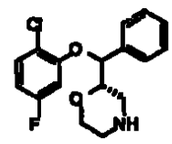
Se preparó (*S*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de una espuma. EM (IQPA): 314 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93



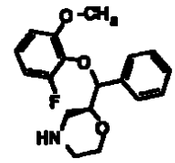
Se sintetizó 2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 294 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94



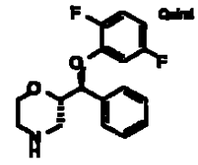
Se preparó (2*S*)-2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 321 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95



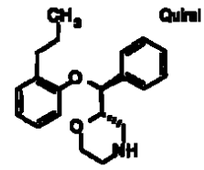
Se preparó (2*S*)-2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 317 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96



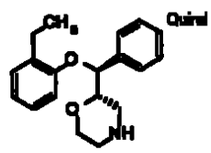
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2,5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 305 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97



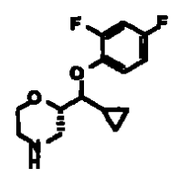
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-fenil(2-propilfenoxi)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 311 $[M+H]^+$

Ejemplo 98



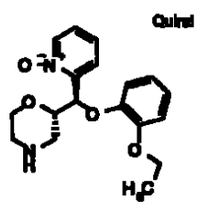
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-etilfenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 297 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99



Se preparó (2*S*)-2-[ciclopropil(2,4-difluorofenoxi)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de una goma (mezcla de diastereoisómeros). EM (IQPA): 269 $[M+H]^+$.

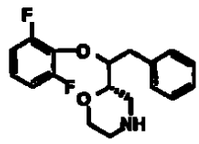
Ejemplo 100



Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(1-oxidopiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C con la siguiente etapa adicional: La amina de partida se disolvió en DCM junto con MTO y se le añadió H_2O_2 ac.

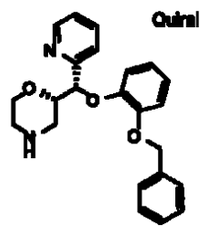
Esto se agitó a t.a. durante 79 horas y se inactivó mediante la adición cuidadosa (desprendimiento vigoroso de gas, exotérico, usar una muy pequeña cantidad de MnO_2) de MnO_2 y esta mezcla burbujeante se agitó vigorosamente durante 3 horas hasta que cesó el desprendimento de gas. Las fases se separaron y la fase ac. se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron, proporcionando el producto limpio. EM (IQPA): 331 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101



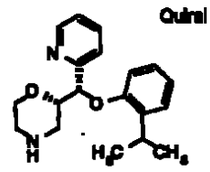
Se preparó (2*S*)-2-[1-(2,6-difluorofenoxi)-2-feniletil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de una goma (mezcla de diastereoisómeros). EM (IQPA): 319$[M+H]^+$.

Ejemplo 102



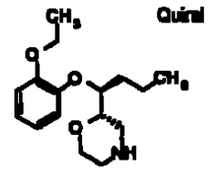
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-[2-(benciloxi)fenoxi](piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 376 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103



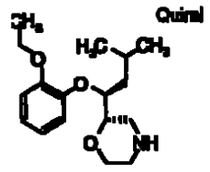
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 312 $[M+H]^+$.

Ejemplo 104



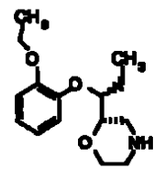
Se preparó (2*S*)-2-[(1S)-1-(2-etoxifenoxi)butil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato (mezcla de diastereoisómeros). EM (IQPA): 279 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105



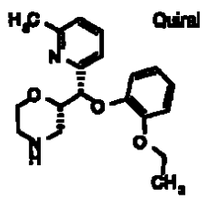
Se preparó (2*S*)-2-[(1S)-1-(2-etoxifenoxi)-3-metilbutil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de la sal fumarato (mezcla de diastereoisómeros). EM (IQPA): 293 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106



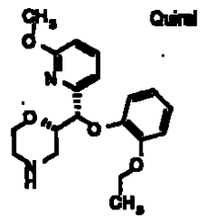
Se prepararon (2*S*)-2-[(*S*)-(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina y (2*S*)-2-[(*R*)-(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aislaron en forma de una mezcla de diastereoisómeros. EM (IQPA): 266 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107



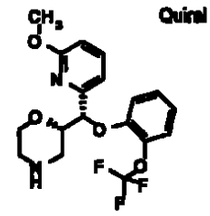
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(6-metilpiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 328 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108



Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 344 $[M+H]^+$.

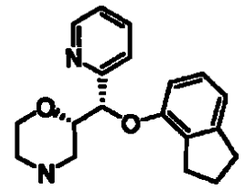
Ejemplo 109



Quiral

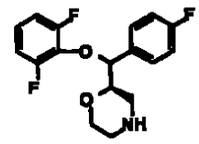
Se preparó (2*S*)-2-{(*S*)-(6-metoxipiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 384 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110



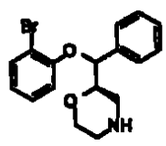
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal succinato. EM (IQPA): 311 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111



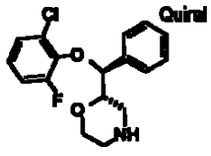
Se sintetizó (2*R*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 323 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112



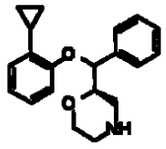
Se sintetizó (2*R*)-2-[(2-bromofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113



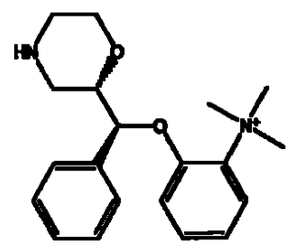
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 322 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114



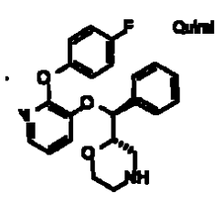
Se sintetizó (2*R*)-2-[(2-ciclopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 310 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115



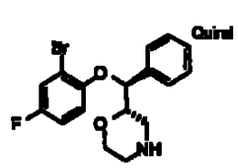
Se sintetizó *N,N,N*-trimetil-2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(fenil)metoxi]bencenaminio de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 328 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116



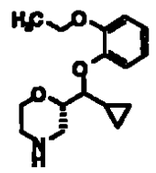
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-{[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]oxi}(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117



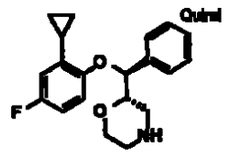
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 367 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118



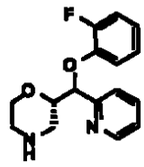
Se sintetizó (2*S*)-2-[ciclopropil(2-etoxifenoxi)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 278 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119



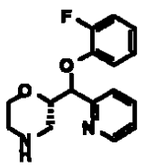
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 328 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120



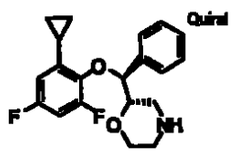
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluorofenoxi)](piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 289 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121



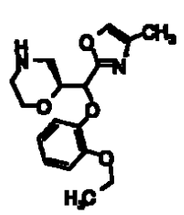
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*R*)-[2-fluorofenoxi)](piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 289 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122



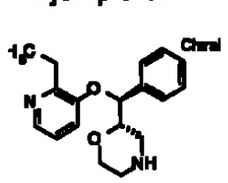
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-4,6-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 346 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123



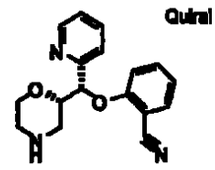
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 319 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124



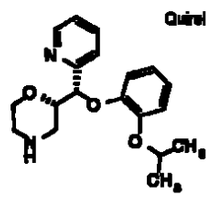
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[(2-etilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 299 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125



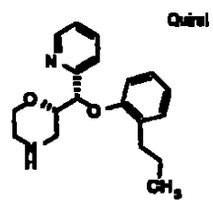
Se sintetizó 2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(piridin-2-il)metoxi]benzonitrilo de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 296 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126



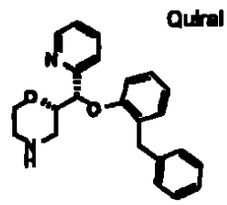
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127



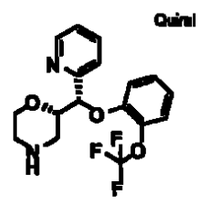
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-propilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 313 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128



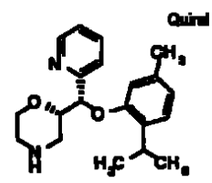
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-bencilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 361 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129



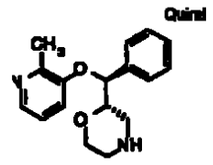
Se sintetizó (2*S*)-2-{(*S*)-piridin-2-il[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 355 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130



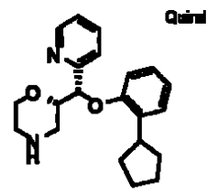
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropil-5-metilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131



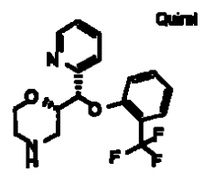
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[(2-metilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 285 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132



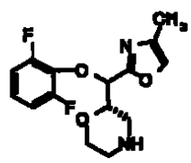
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopentilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 339 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133



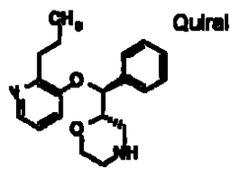
Se sintetizó (2*S*)-2-{(*S*)-piridin-2-il[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 339 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134



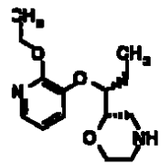
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato (mezcla de diastereoisómeros). EM (IQPA): 311 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135



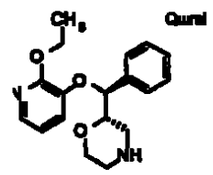
Se sintetizó (2*S*)-2-{(*S*)-fenil[(2-propilpiridin-3-il)oxi]metil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 313 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136



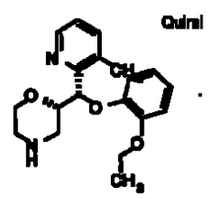
Se sintetizó (2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]propil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un aceite gomoso que contenía una mezcla de diastereoisómeros. EM (IQPA): 267 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137



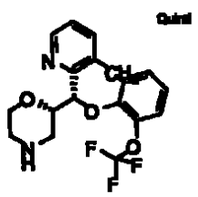
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138



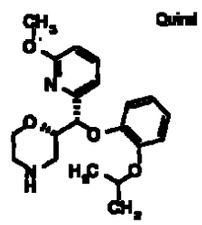
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(3-metilpiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139



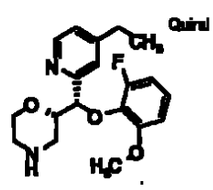
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(3-metilpiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 369 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140



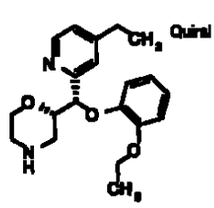
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 359 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141



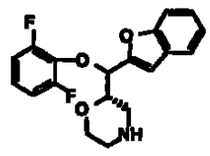
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(4-etilpiridin-2-il)(2-fluoro-6-metoxifenoxi)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 347 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142



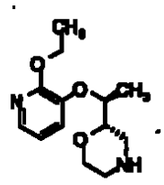
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(4-etilpiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 343 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143



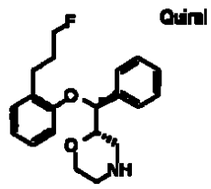
Se sintetizó (2*S*)-2-[1-benzofuran-2-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros. EM (IQPA): 346 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144



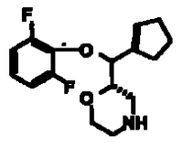
Se sintetizó (2*S*)-2-{(1S)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 253 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145



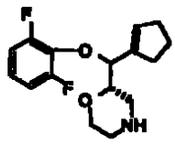
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[2-(3-fluoropropil)fenoxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 330 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146



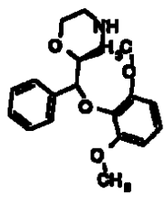
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros. EM (IQPA): 296 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147



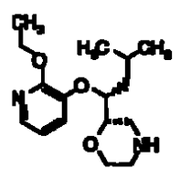
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*R*)-ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 296 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148



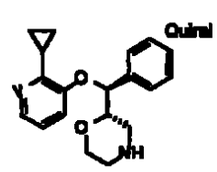
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2,6-dimetoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 330 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149



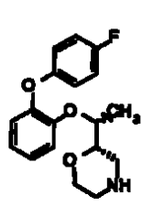
Se sintetizó (2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-3-metilbutil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 295 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150



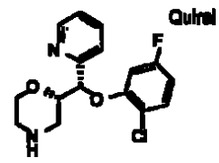
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[(2-ciclopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con los Procedimientos Generales A y B y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 311 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151



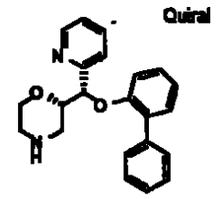
Se sintetizó (2*S*)-2-{1-[2-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 318 $[M+H]^+$.

Ejemplo 152



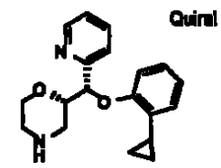
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 324 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153



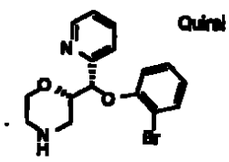
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(bifenil-2-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 347 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154



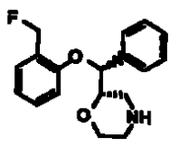
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 311 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155



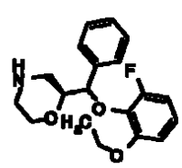
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 350 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156



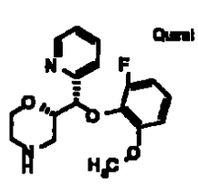
Se sintetizó (2*S*)-2-[[2-(fluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 302 $[M+H]^+$.

Ejemplo 157



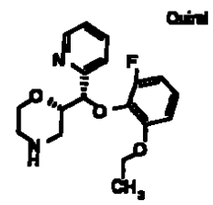
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158



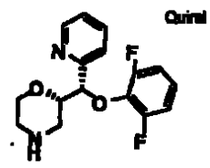
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 319 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159



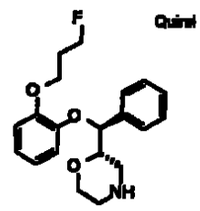
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 333 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160



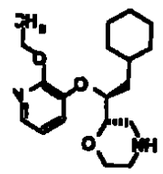
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 307 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161



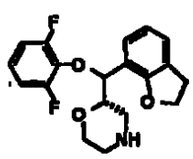
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[2-(3-fluoropropoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 346 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162



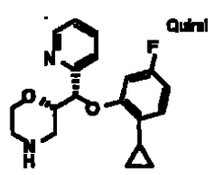
Se sintetizó (2*S*)-2-[(1*S*)-2-ciclohexil-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163



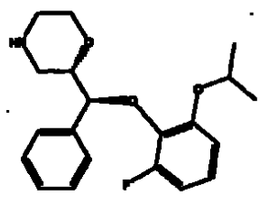
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 348 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164



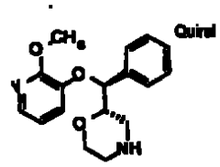
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con los Procedimientos Generales E y B y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165



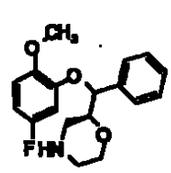
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-isopropoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 346 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166



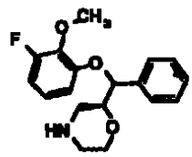
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[(2-metoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 301 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167



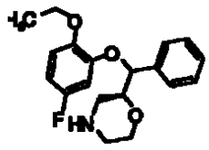
Se sintetizó (2*S*)-2-[(5-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 318 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168



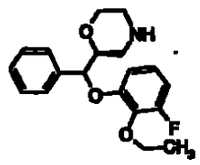
Se sintetizó (2*S*)-2-[(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 318 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169



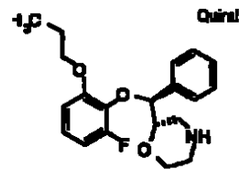
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-etoxi-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170



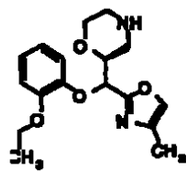
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-etoxi-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 332 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171



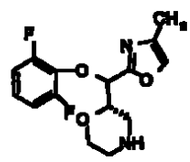
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-propoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 346 $[M+H]^+$.

Ejemplo 172



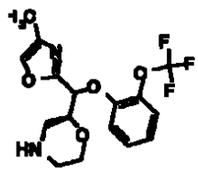
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 319 $[M+H]^+$.

Ejemplo 173



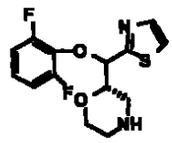
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 311 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174



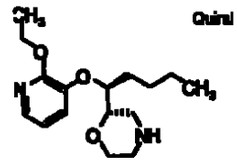
Se sintetizó (2*S*)-2-{(4-metil-1,3-oxazol-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 359 $[M+H]^+$.

Ejemplo 175



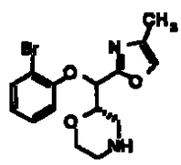
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 313 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176



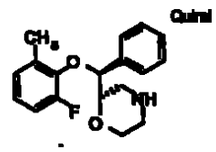
Se sintetizó (2*S*)-2-{(1S)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]pentil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 295 $[M+H]^+$.

Ejemplo 177



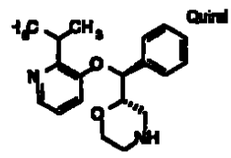
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-bromofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 354 $[M+H]^+$.

Ejemplo 178



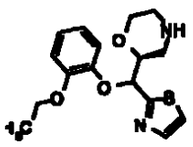
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 302 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179



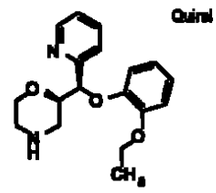
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[(2-isopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 313 $[M+H]^+$.

Ejemplo 180



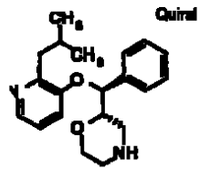
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 321 $[M+H]^+$.

Ejemplo 181



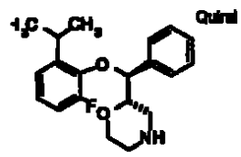
Se sintetizó (2*R*)-2-[(*R*)-(2-etoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina a partir del alcohol de morfolina R de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo 182



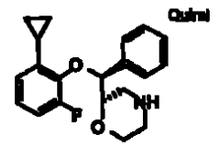
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[(2-isobutilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo 183



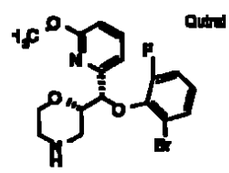
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-isopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 330 $[M+H]^+$.

Ejemplo 184



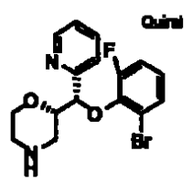
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 328 $[M+H]^+$.

Ejemplo 185



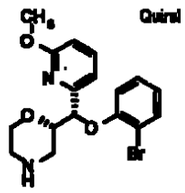
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-6-fluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 398 $[M+H]^+$.

Ejemplo 186



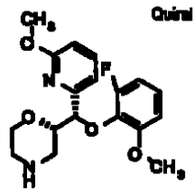
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 368 $[M+H]^+$.

Ejemplo 187



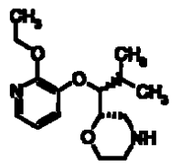
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 380 $[M+H]^+$.

Ejemplo 188



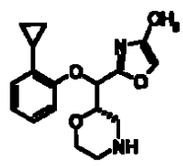
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 349 $[M+H]^+$.

Ejemplo 189



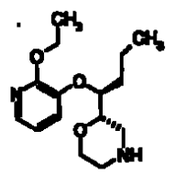
Se sintetizó (2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-metilpropil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 281 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190



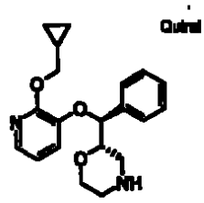
Se sintetizó (2*S*)-2-[(2-ciclopropilfenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191



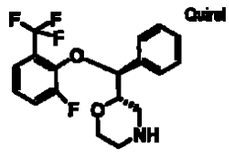
Se sintetizó (2*S*)-2-{(1S)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]butil}morfolina de acuerdo con el Procedimiento General C y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 281 $[M+H]^+$.

Ejemplo 192



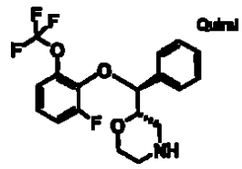
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-{[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]oxi}(fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 341 $[M+H]^+$.

Ejemplo 193



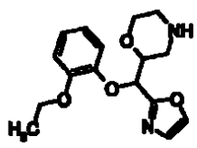
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 356 $[M+H]^+$.

Ejemplo 194



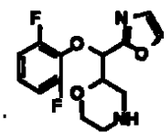
Se sintetizó (2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General A y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 372 $[M+H]^+$.

Ejemplo 195



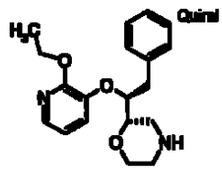
Se sintetizó (*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros. EM (IQPA): 305 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196



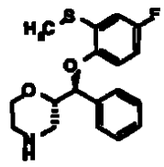
Se sintetizó (*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco que contenía una mezcla de diastereoisómeros. EM (IQPA): 297 $[M+H]^+$.

Ejemplo 197



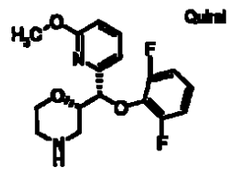
Se sintetizó (2*S*)-2-[(1*S*)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-feniletil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de un sólido blanco. EM (IQPA): 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo 198



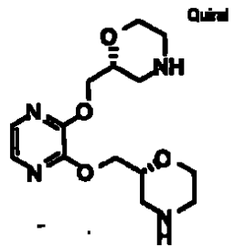
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-[4-fluoro-2-(metiltio)fenoxi](fenil)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 335 $[M+H]^+$.

Ejemplo 199



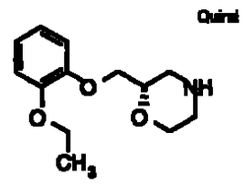
Se preparó (2*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina de acuerdo con el Procedimiento General E y se aisló en forma de la sal fumarato. EM (IQPA): 337 $[M+H]^+$.

Ejemplo 200



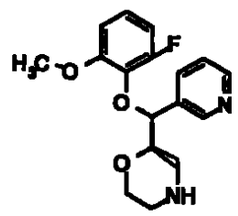
Se preparó (2*R*,2'*R*)-2,2'-[pirazina-2,3-diil-*bis*(oximetileno)]dimorfolina usando el Procedimiento General D partiendo de 2,3-dicloropirazina y se aisló en forma de la sal clorhidrato EM (IQPA): 311 $[M+H]^+$.

Ejemplo 201



Se sintetizó (*S*)-2-[2-etoxi-piridin-3-iloximetil]-morfolina mediante el Procedimiento General D y se aisló en forma de un aceite gomoso. EM (IQPA): 238 $[M+H]^+$.

Ejemplo 202



Se preparó (2*R*)-2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-3-il)metil]morfolina usando el Procedimiento General C partiendo de 3-bromopiridina y 2-fluoro-6-metoxifenol y se aisló en forma de un sólido gomoso que contenía una mezcla de diastereoisómeros. EM (IQPA): 319[M+H]$^+$.

Ejemplos de Composiciones Farmacéuticas

En los siguientes Ejemplos, la expresión "compuesto activo" o "ingrediente activo" se refiere a un compuesto de acuerdo con la presente invención anterior o en una combinación adecuada con otro agente activo, por ejemplo un ligando A2D, un SRI, un antipsicótico atípico, etc, y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, de acuerdo con la presente invención.

(i) Composiciones en comprimidos

Las siguientes composiciones A y B pueden prepararse mediante la granulación húmeda de los ingredientes (a) a (c) y (a) a (d) con una solución de povidona, seguido de la adición del estearato de magnesio y compresión.

Composición A

		mg/comprimido	mg/comprimido
(a)	Ingrediente activo	250	250
(b)	Lactosa B. P.	210	26
(c)	Almidón Glicolato Sódico	20	12
(d)	Povidona B. P.	15	9

(e)	Estearato de Magnesio	5	3
		500	300

Composición B

		mg/comprimido	mg/comprimido
(a)	Ingrediente activo	250	250
(b)	Lactosa	150	150
(c)	Avicel PH 101	60	26
(d)	Almidón Glicolato Sódico	20	12
(e)	Povidona B. P.	15	9
(f)	Estearato de Magnesio	5	3
		500	300

Composición C

	mg/comprimido
Ingrediente activo	100
Lactosa	200
Almidón	50
Povidona	5
Estearato de Magnesio	4
	359

Las siguientes composiciones D y E pueden prepararse por compresión directa de los ingredientes mezclados. La lactosa usada en la formulación E es de tipo compresión directa

Composición D

	mg/comprimido
Ingrediente activo	250

Estearato de Magnesio	4
Almidón Pregelatinizado NF15	146
	400

Composición E

	mg/comprimido
Ingrediente activo	250
Estearato de Magnesio	5
Lactosa	145
Avicel	100
	500

Composición F (Composición de liberación controlada)

		mg/comprimido
(a)	Ingrediente activo	500
(b)	Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M Premium)	112
(c)	Lactosa B. P.	53
(d)	Povidona B. P. C.	28
(e)	Estearato de Magnesio	7
		700

La composición puede prepararse mediante la granulación húmeda de los ingredientes (a) a (c) con una solución de povidona, seguido de la adición del estearato de magnesio y compresión.

Composición G (Comprimido recubierto entérico)

Los comprimidos recubiertos entéricos de la Composición C pueden prepararse recubriendo los comprimidos con 25 mg/comprimido de un polímero

entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros también deben incluir un 10% (en peso de la cantidad de polímero usado) de un plastificante para prevenir el resquebrajamiento de la membrana durante la aplicación o el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

Composición H (Comprimido de liberación controlada con recubrimiento entérico)

Los comprimidos con recubrimiento entérico de la Composición F pueden prepararse recubriendo los comprimidos con 50 mg/comprimido de un polímero entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato o polímeros aniónicos del ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros también deben incluir un 10% (en peso de la cantidad total de polímero usado) de un plastificante para prevenir el resquebrajamiento de la membrana durante la aplicación o el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

(ii) Composiciones en cápsulas

Composición A

Las cápsulas pueden prepararse mezclando los ingredientes de la Composición D anterior y cargando las cápsulas de gelatina duras de dos partes con la mezcla resultante. La Composición B (infra) puede prepararse de manera similar.

Composición B

		mg/cápsula
(a)	Ingrediente activo	250
(b)	Lactosa B. P.	143
(c)	Almidón Glicolato Sódico	25
(d)	Estearato de Magnesio	2
		420

Composición C

		mg/cápsula
(a)	Ingrediente activo	250
(b)	Macrogol 4000 BP	350
		600

Las cápsulas pueden prepararse fundiendo el Macrogol 4000 BP, dispersando el ingrediente activo en el fundido y cargándolo en cápsulas de gelatina duras de dos partes.

Composición D	mg/cápsula
Ingrediente activo	250
Lecitina	100
Aceite de cacahuete	100
	450

Las cápsulas pueden prepararse dispersando el ingrediente activo en la lecitina y el aceite de cacahuete y rellenando cápsulas de gelatina elásticas blandas con la dispersión.

	Composición E (Cápsula de liberación controlada)	mg/cápsula
(a)	Ingrediente activo	250
(b)	Celulosa Microcristalina	125

(c)	Lactosa BP	125
(d)	Etilcelulosa	13
		513

La formulación de la cápsula de liberación controlada puede prepararse extruyendo los ingredientes mezclados (a) a (c) usando un extrusor y después esferonizando y secando el extruído. Los gránulos secos se recubren con una membrana de control de liberación (d) y se cargan en cápsulas de gelatina duras de dos partes.

Composición F (cápsula entérica)		mg/cápsula
(a)	Ingrediente activo	250
(b)	Celulosa Microcristalina	125
(c)	Lactosa BP	125
(d)	Celulosa Acetato Ftalato	50
(e)	Ftalato de Dietilo	5
		555

La composición en cápsula entérica puede prepararse extruyendo los ingredientes mezclados (a) a (c) usando un extrusor y después esferonizando y secando el extruído. Los gránulos secos se recubren con una membrana entérica (d) que contiene un plastificante (e) y se cargan en cápsulas de gelatina duras de dos partes.

Composición G (Cápsula de liberación controlada recubierta entérica)

Las cápsulas entéricas de la Composición E pueden prepararse recubriendo los gránulos de liberación controlada con 50 mg/cápsula de un polímero entérico tal como celulosa ftalato acetato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y

éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros también deben incluir un 10% (en peso de la cantidad total de polímero usado) de un plastificante para prevenir el resquebrajamiento de la membrana durante la aplicación o el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

(iii) Composición para inyección intravenosa

Ingrediente Activo	0,200 g
Tampón fosfato sin pirógenos, estéril, (pH 9,0) a	10 ml

El ingrediente activo se disuelve en la mayor parte del tampón fosfato a 35-40°C después se lleva al volumen requerido y se filtra a través de un filtro con microporos estéril en viales de vidrio de 10 ml estériles (Tipo 1) que se cierran herméticamente con cierres estériles y sobrecierres herméticos.

(iv) Composición para inyección intramuscular

Ingrediente activo	0,20 g
Alcohol Bencílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Agua para Inyección, c. s. hasta	3,00 ml

El ingrediente activo se disuelve en glicofurol. Después, el alcohol de bencilo se añade y se disuelve y se añade agua hasta 3 ml. Después, la mezcla se filtra a través de un filtro con microporos estéril y se cierra herméticamente en viales de vidrio de 3 ml estériles (Tipo 1).

(v) Composición de jarabe

Ingrediente activo	0,25 g
Solución de Sorbitol	1,50 g
Glicerol	1,00 g

Benzoato Sódico	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Agua purificada c. s. hasta	5,0 ml

El benzoato sódico se disuelve en una porción del agua purificada y se añade la solución de sorbitol. El ingrediente activo se añade y se disuelve. La solución resultante se mezcla con el glicerol y después se lleva al volumen requerido con el agua purificada.

(vi) Composición de supositorios

	mg/supositorio
Ingrediente activo	250
Grasa Dura, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	1770
	2020

Un quinto del Witepsol H15 se funde en un recipiente con camisa de vapor a 45ºC máximo. El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz de 200 lm y se añade a la base fundida con mezclado, usando un Silverson equipado con un cabezal cortador, hasta que se consigue una dispersión lisa. Manteniendo la mezcla a 45ºC, se añade el resto del Witepsol H15 a la suspensión que se agita para garantizar una mezcla homogénea. Después, la suspensión entera se pasa a través de un filtro de acero inoxidable de 250 lm y, con agitación continua, se deja enfriar a 40ºC. A una temperatura de 38-40ºC, se cargan alícuotas de 2,02 g de la mezcla en moldes de plástico adecuados y los supositorios se dejan enfriar a temperatura ambiente.

(vii) Composición de pesario

	mg/pesario
Ingrediente activo	250

Dextrosa Anhidra	380
Almidón de Patata	363
Estearato de Magnesio	7
	1000

Los ingredientes anteriores se mezclan directamente y los pesarios se preparan por compresión de la mezcla resultante.

(viii) Composición transdérmica

Ingrediente activo	200 mg
Alcohol USP	0,1 ml
Hidroxietilcelulosa	

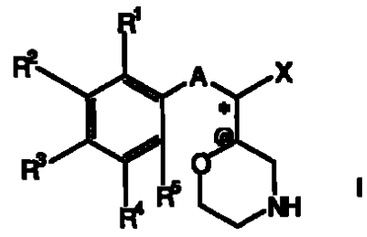
El ingrediente activo y el alcohol USP se hacen gel con la hidroxietilcelulosa y se cargan en un dispositivo transdérmico con un área superficial de 10 cm^2.

Todas las referencias citadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad y para todos los propósitos.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I

y sales o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

A es O o S;

X es arilo, un heterociclo, biciclo benzocondensado, -alquilo C_1-C_{10}, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_3-C_8, cicloalquilo condensado, H, SCF_3, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -alcoxi C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_8-alcoxi C_1-C_8, -$(CH_2)_n$S-alquilo C_1-C_6, -$(CH_2)_nSO_2$-alquilo C_1-C_6; donde cada grupo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_1-C_6, -cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_6, arilo, heterociclo, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_6, -CON(alquilo C_1-C_6)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -alcoxi C_1-C_4, $-SCF_3$, SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R", NR'R", con la condición de que cuando X sea fenilo, fenilo sustituido, alquilo C_1-C_4 no sustituido, alquilo C_1-C_4 sustituido con halo,

cicloalquilo C_3-C_8 no sustituido o cicloalquilo C_3-C_8 sustituido con halo, entonces * y @ sean (R,S) o (S,R);

R^1-R^5 se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_1-C_8, arilo, -cicloalquilo C_3-C_8, -alquenilo C_1-C_8, cicloalquenilo C_5-C_8, -$(CH_2)_n$cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_8, -O-arilo, heterociclo, SO_2, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_8, -SCF_3, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R" y cuando dos de los grupos R^1-R^5 se unen al anillo pueden formar un anillo bicíclico benzocondensado que comprende un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico de 5 ó 6 miembros o un grupo fenilo condensado conun grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S y donde cada uno de los grupos -alquilo C_1-C_8, arilo, -cicloalquilo C_3-C_8, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, -alcoxi C_1-C_8, heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes grupos: arilo, heterociclo, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, -OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquil C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, alquilo C_1-C_8, -SCF_3, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

R' y R" son independientemente alquilo C_1-C_8 o H;

n es de 1 a 5;

* indica un primer centro quiral; y

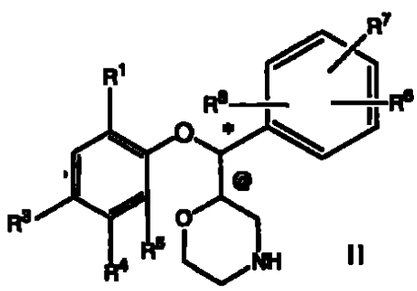
@ indica un segundo centro quiral.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es alquilo C_1-C_6, halógeno, OH, CN, -S-alquilo C_1-C_6, CH_2O-alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, o alcoxi C_1-C_6.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es CN o -S-alquilo C_1-C_6.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^3, R^4 y R^5 no están todos sustituidos al mismo tiempo.

5. Un compuesto de Fórmula II:



II

y sales o derivados farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

R^1 y R^6, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre H, -alquilo C_1-C_6, arilo, -cicloalquilo C_3-C_6, -alquenilo C_2-C_6, -cicloalquenilo C_5-C_6, -$(CH_2)_n$-cicloalquilo C_3-C_6, -alcoxi C_1-C_6, -O-arilo, heterocicio, -SO_2, OH, halo, -CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3, -$OCHF_2$, -OCH_2F, -$O(CH_2)_nCF_3$, -CN, -$CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_6, -CON(alquilo C_1-C_6)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_6, -SCF_3, -alquil C_1-C_6-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-

C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R" y donde cada uno de los grupos -alquilo C_1-C_8, arilo, -cicloalquilo C_3-C_8, -alquenilo C_2-C_8,

-cicloalquenilo C_5-C_8, -alcoxi C_1-C_8, arilo, heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: -alquilo C_1-C_8, arilo, heterociclo, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_4-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_8, $-SCF_3$, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

R' y R" son independientemente -alquilo C_1-C_8 o H;

n es de 1 a 5;

R^3 es H o F;

R^4 es H o F, sin embargo, cuando R^3 es F, R^4 no es F;

R^5 es H, halógeno, alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, -S-alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-, $-OCF_3$ o $-SCF_3$; y

* indica un primer centro quiral; y

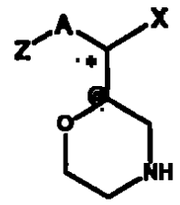
@ indica un segundo centro quiral con la condición de que cuando R^1 sea metilo, -O-metilo, -O-etilo, Cl y R^3-R^6 sea H, entonces * y @ sean (S,R) o (R,S) y además, cuando R^1 es -O-metilo y R^6-R^8 son H, -O-metilo, Cl o metilo entonces * y @ son (S,R) o (R,S).

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^1 es -alquilo C_1-C_8, halógeno, -OH, -CN, -S- alquilo C_1-C_8, $-CH_2O$-alquilo C_1-C_8, -cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_8, piridilo, fenilo o fenilo sustituido.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^1 es F, -aqluilo C_1-C_6 o -CN.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R^3, R^4 y R^5 no están todos sutituidos al mismo tiempo.

9. Un compuesto de Fórmula III:



III

y sales o derivados farmacéutica y/o veterinariamente aceptables del mismo, donde:

A es O;

Z es heteroarilo no fenilo seleccionado entre piridina, furano, tiofeno, naftaleno, naftiridina, pirazol, pirazina, pirimidina, tiazol, oxazol, isoxazol, triazol, tetrazol; o un anillo de fenilo condensado con un heterociclo que contiene N, O o S; donde cada uno de los heteroarilos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados independientemente entre heterociclo, -cicloalquilo C_3-C_8, fenilo, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, -$(CH_2)_n$cicloalquilo C_3-C_8, -cicloalquilo C_5-C_8 condensado, arilo, H, -SCF_3, hidroxi-alquilo C_1-C_6, -alcoxi C_1-C_6, -O-arilo, -$(CH_2)_n$S-alquilo C_1-C_6, -alquil C_1-C_6-SO_2, -$(CH_2)_nSO_2$-alquilo C_1-C_6, -alquil C_1-C_6-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" o NR'R", donde cualquiera de los grupos anteriores está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_1-

C_8, -cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_8, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, $-SCF_3$, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

X es heterociclo, arilo, alquilo C_1-C_8, -alquenilo C_2-C_8, -cicloalquenilo C_5-C_8, biciclo benzocondensado, -cicloalquilo C_3-C_8, $-(CH_2)_n$-cicloalquilo C_3-C_8, -cicloalquilo C_5-C_8 condensado, H, $-SCF_3$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, -alcoxi C_1-C_8, -alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_nS$-alquilo C_1-C_8, $-(CH_2)_nSO_2$-alquilo C_1-C_8, donde cada uno de los grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C_1-C_8, cicloalquilo C_3-C_8, -alcoxi C_1-C_8, arilo, heterociclo, OH, halo, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-O(CH_2)_nCF_3$, -CN, $-CONH_2$, -CON(H)alquilo C_1-C_8, -CON(alquilo C_1-C_8)$_2$, hidroxi-alquilo C_1-C_8, $-SCF_3$, -alquil C_1-C_8-SO_2, -alquil C_1-C_4-S-alquilo C_1-C_4, -alquil C_1-C_4-S-, -alquil C_1-C_4-NR'R" y NR'R";

R' y R" son independientemente alquilo C_1-C_8 o H;

n es de 1 a 5;

* indica un primer centro quiral; y

@ indica un segundo centro quiral.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que Z es piridilo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compeusto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 y 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un procedimiento para tratar un trastorno o afección seleccionado entre el grupo compuesto por disfunción de norepinefrina, trastornos de depresión mayor recurrente o de un único episodio, trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica, depresión melancólica incluyendo anorexia, pérdida de peso, insomnio, síndrome de despertar temprano o retraso psicomotriz; depresión atípica (o depresión reactiva) incluyendo aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotriz o irritabilidad, trastorno afectivo estacional y depresión pediátrica; trastornos bipolares o depresión maníaca, incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastorno de la conducta; trastorno de comportamiento perjudicial; trastornos de comportamiento asociados con retraso mental, trastorno autista y trastorno de conducta; trastornos de ansiedad tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobias específicas, por ejemplo, fobias a animales específicos, ansiedad social, fobia social (incluyendo trastorno de ansiedad social), trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos de espectro relacionado, trastornos de estrés incluyendo trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo y trastorno de estrés crónico, y trastornos de ansiedad generalizada; trastorno de la personalidad límite; esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, por ejemplo, trastornos esquizofreniformes, trastornos equizoafectivos, trastornos ilusorios, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastornos psicóticos con delirios o alucinaciones, episodios psicóticos de ansiedad, ansiedad asociada con psicosis, trastornos psicóticos del estado emocional incluyendo trastorno de depresión mayor grave; trastornos del estado emocional asociados con

trastornos psicóticos incluyendo manía aguda y depresión asociada con trastorno bipolar; trastornos del estado emocional asociados con esquizofrenia; delirios, demencia y trastornos amnésicos y otros trastornos cognitivos o neurodegenerativos, incluyendo enfermedad de Parkinson (PD), enfermedad de Huntington (HD), enfermedad de Alzheimer, demencia senil, demencia del tipo de la enfermedad de Alzheimer, trastornos de memoria, pérdida de la función ejecutiva, demencia vascular y otras demencias, incluyendo debidas a la enfermedad del VIH, traumatismo craneal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o debidas a múltiples etiologías; trastornos del movimiento incluyendo aquinesias, disquinesias, incluyendo disquinesias paroxismales familiares, espasticidades, síndrome de Tourette, síndrome de Scott, parálisis y síndrome rígido aquinético; trastornos del movimiento extra-piramidal incluyendo trastornos del movimiento inducidos por medicación, incluyendo Parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, disquinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por la medicación; trastornos adictivos y síndrome de abstinencia, dependencias y adicciones químicas incluyendo dependencias de, o adicciones a, alcohol, heroína, cocaína, benzodiazepinas, sustancias psicoactivas, nicotina o fenobarbitol y adicciones del comportamiento incluyendo adicción al juego; trastornos oculares incluyendo glaucoma y retinopatía isquémica; trastornos adictivos de retinopatía isquémica incluyendo aquellos debidos al alcohol, la nicotina y otras sustancias psicoactivas y síndrome de abstinencia, trastornos de regulación incluyendo estado emocional deprimido, ansiedad, mezcla de

ansiedad y estado emocional deprimido, trastorno de conducta y trastorno mixto de conducta y estado emocional; trastornos mentales y de aprendizaje asociados con la edad; anorexia nerviosa; apatía; trastornos por falta de atención (u otros cognitivos) debidos a afecciones médicas generales incluyendo trastorno por falta de atención (ADD) y trastorno por falta de atención con hiperactividad (ADHD) y sus sub-tipos reconocidos; bulimia nerviosa; síndrome de fatiga crónica; dolor; dolor crónico; trastorno ciclotímico; depresión incluyendo depresión adolescente y depresión menor; fibromialgia y otros trastornos somatoformes incluyendo trastorno de somatización; trastorno de conversión; trastorno de dolor; hipocondriasis; trastorno dismórfico corporal; trastorno somatoforme no diferenciado; y NOS somatoforme; incontinencia incluyendo incontinencia por estrés, incontinencia por estrés genuino; e incontinencia mixta; trastornos urinarios; eyaculación precoz; trastornos por inhalación; trastornos por intoxicación incluyendo adicción al alcohol; manía; migrañas; obesidad incluyendo reducción del peso de pacientes obesos o con sobrepeso; trastorno desafiante oposicional; neuropatía periférica; neuropatía diabética; neuralgia post-herpética; trastorno disfórico premenstrual incluyendo síndrome premenstrual y trastorno disfórico de fase luteal tardía; trastornos del sueño incluyendo narcolepsia, insomnio y enuresis; trastornos de desarrollo específico; síndrome "poop out"de inhibición selectiva de la recaptación de serotonina (SSRI); y trastornos TIC incluyendo Enfermedad de Tourette en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a un mamífero en necesidad de tal tratamiento una cantidad de un compuesto de fórmulas I, II o III, o un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 ó 9.

13. Un procedimiento de tratamiento de trastorno por falta de atención con hiperactividad, trastornos urinarios, dolor, eyaculación precoz, o fibromialgia, en un mamífero en encesidad del mismo, que comprende administrar al mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 ó 9.

14. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos y sus sales, enantiómeros y diastereómeros farmacéuticamente aceptables:

2-[fenil-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-etilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-vinil-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-trifluorometil-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-bencil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-piridin-4-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(naftalen-1-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-piridin-3-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-fenoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

éster etílico del ácido 2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-benzoico;

2-[(4'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

2-(morfolin-2-il-piridin-2-il-metoxi)-benzonitrilo;

2-[(2-fluorofenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-(morfolin-2-il-piridin-3-il-metoxi)-benzonitrilo;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[piridin-3-il-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(1-oxi-piridin-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

[(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

2-{[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina;

2-[1-(2-etoxi-fenoxi)-3-metil-butil]-morfolina;

2-[(2-alil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-piridin-3-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-*p*-tolil-piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-isopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(benzofuran-6-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-isopropoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(benzofuran-5-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-(fenil-*o*-toliloxi-metil)-morfolina;

2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenol;

2-[ciclohexil-(2-etoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[fenil-(2-piperazin-1-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

2-[(2-metilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-metanosulfonil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopentil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclohexil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-difluorometoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-{[2-(2-fluoro-etoxi)-fenoxi]-fenil-metil}-morfolina;

2-[(4-fluoro-2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopropilmetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2,6-dicloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-etoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

dimetil-[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-amina;

2-{[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina;

2-[(2,6-difluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(4-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-(3-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

2-[(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-(2-fenoxi-fenoximetil)-morfolina;

2-(2'-cloro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(2'-metoxi-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(5,4'-difluoro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-(2-fenoxi-piridin-3-iloximetil)-morfolina;

2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-iloximetil]-morfolina;

2-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

2-(fenoxi-fenil-metil)-morfolina;

2-[(4'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(4'-metil-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-benciloxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol;

2-[(2'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

2-(2'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo;

2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2,5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[fenil(2-propilfenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-etilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[ciclopropil(2,4-difluorofenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(1-oxidopiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[1-(2,6-difluorofenoxi)-2-feniletil]morfolina;

2-[[2-(benciloxi)fenoxi](piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-isopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[1-(2-etoxifenoxi)butil]morfolina;

2-[1-(2-etoxifenoxi)-3-metilbutil]morfolina;

2-[(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(6-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(6-metoxipiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]morfolina;

2-[(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-cloro-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

N,*N*,*N*-trimetil-2-[morfolin-2-il(fenil)metoxi]bencenaminio;

2-[([2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]oxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-bromo-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[ciclopropil(2-etoxifenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[[2-fluorofenoxi](piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-4,6-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[[(2-etilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[morfolin-2-il(piridin-2-il)metoxi]benzonitrilo;

2-[(2-isopropoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-propilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bencilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-{piridin-2-il[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2-isopropil-5-metilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[(2-metilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopentilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-{piridin-2-il[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-{fenil[(2-propilpiridin-3-il)oxi]metil}morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]propil}morfolina;

2-[[(2-etoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(3-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

2-{(3-metilpiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2-isopropoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(4-etilpiridin-2-il)(2-fluoro-6-metoxifenoxi)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(4-etilpiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[1-benzofuran-2-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

2-[[2-(3-fluoropropil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

2-[(2,6-dimetoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-3-metilbutil}morfolina;

2-[[(2-ciclopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-{1-[2-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etil}morfolina;

2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(bifenil-2-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[2-(fluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[2-(3-fluoropropoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-{2-ciclohexil-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-isopropoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[[(2-metoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(5-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxi-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-propoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(4-metil-1,3-oxazol-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]pentil}morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[[(2-isopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[[(2-isobutilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-isopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-ciclopropil-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

2-[(2-bromo-6-fluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bromo-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-bromofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-metilpropil}morfolina;

2-[(2-ciclopropilfenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]butil}morfolina;

2-{[[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]oxi](fenil)metil}morfolina;

2-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[[2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-feniletil}morfolina;

2-[[4-fluoro-2-(metiltio)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(2,6-difluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

2,2'-[pirazina-2,3-diilbis(oximetileno)]dimorfolina;

2-[2-etoxi-piridin-3-iloximetil]-morfolina; y

2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-3-il)metil]morfolina.

15. Un compuesto seleccionado entre los siguientes compuestos y sus sales, enantiómeros y diastereómeros farmacéuticamente aceptables:

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-etilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-vinil-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(S)-(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-metoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-trifluorometil-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-bencil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piridin-4-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(naftalen-1-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piridin-3-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-fenoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

éster etílico del ácido (2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-benzoico;

(*S*)-2-[((*S*)-4'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-(2-etoxi-fenoximetil)-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*R*)-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

(2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-piridin-2-il-metoxi)-benzonitrilo;

(2*S*,3*R*)-2-(morfolin-2-il-piridin-2-il-metoxi)-benzonitrilo;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-fluorofenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(2*S*,3*R*)-2-(morfolin-2-il-piridin-3-il-metoxi)-benzonitrilo;

(2*R*,3*R*)-2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(2*S*,3*R*)-2-[(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-piridin-3-il-(2-trifluorometoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*R*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[((*S*)-1-oxi-piridin-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2'-cloro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*R*,3*R*)-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

(*S*)-2-{(*S*)-[2-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina;

(2*S*,3*R*)-2-[2-ciclohexil-1-(2-etoxi-fenoxi)-etil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-1-(2-etoxi-fenoxi)-3-metil-butil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-alil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-piridin-3-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-*p*-tolil-piridin-3-iloxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(benzofuran-6-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(benzofuran-5-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-((*S*)-fenil-*o*-toliloxi-metil)-morfolina;

(2*S*,3*S*)-2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenol;

(*S*)-2-[(*S*)-ciclohexil-(2-etoxi-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-fenil-(2-piperazin-1-il-fenoxi)-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-metilsulfanil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-metanosulfonil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopentil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclohexil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-difluorometoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-{(*S*)-[2-(2-fluoro-etoxi)-fenoxi]-fenil-metil}-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4-fluoro-2-isobutil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropilmetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2,6-dicloro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-etoximetil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*S*,3*S*)-dimetil-[2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-amina;

(*S*)-2-[(*S*)-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloxi]-fenil-metil}-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2,6-difluoro-fenoxi)-(4-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-bromo-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2,4-difluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-(3-fluoro-fenil)-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-(2-fenoxi-fenoximetil)-morfolina;

(*R*)-2-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*S*)-2-(5-fluoro-4'-metil-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*R*)-2-(5,4'-difluoro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*S*)-2-(5,4'-difluoro-bifenil-2-iloximetil)-morfolina;

(*R*)-2-(2-fenoxi-piridin-3-iloximetil)-morfolina;

(*S*)-2-[3-(4-fluoro-fenoxi)-pirazin-2-iloximetil]-morfolina;

(*S*)-2-[2-(3,4-difluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

(*S*)-2-((*S*)-fenoxi-fenil-metil)-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(4'-metil-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-benciloxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*S*,3*S*)- [2-(morfolin-2-il-fenil-metoxi)-fenil]-metanol;

(*S*)-2-[(*S*)-(2'-fluoro-bifenil-2-iloxi)-fenil-metil]-morfolina;

(2*R*,3*R*)-2-[(2,4-difluoro-fenoxi)-piridin-2-il-metil]-morfolina;

(2*R*)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-iloximetil]-morfolina;

(2*R*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-piridin-3-il-metil]-morfolina;

(*R*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

(*S*)-2-[(*R*)-(2-etoxi-fenoxi)-fenil-metil]-morfolina;

2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(fenil)metoxi]benzonitrilo;

(2*S*)-2-[(2-cloro-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,5-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-fenil(2-propilfenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[ciclopropil(2,4-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(1-oxidopiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[1-(2,6-difluorofenoxi)-2-feniletil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-(benciloxi)fenoxi](piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(2-etoxifenoxi)butil]morfolina;

(2*S*)-2-[(1*S*)-1-(2-etoxifenoxi)-3-metilbutil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*R*)-(2,3-difluorofenoxi)(3-fluorofenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(6-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(6-metoxipiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-fluorofenil)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(2-bromofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(2-ciclopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

N,*N*,*N*-trimetil-2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(fenil)metoxi]bencenaminio;

(2*S*)-2-[(*S*)-{[2-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il]oxi}(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[ciclopropil(2-etoxifenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluorofenoxi)](piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*R*)-[2-fluorofenoxi)](piridin-2-il)metil]morfolina;

(2S)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-4,6-difluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-etilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

2-[(*S*)-(2*S*)-morfolin-2-il(piridin-2-il)metoxi]benzonitrilo;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-propilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bencilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(*S*)-piridin-2-il[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropil-5-metilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-metilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopentilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(*S*)-piridin-2-il[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(*S*)-fenil[(2-propilpiridin-3-il)oxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]propil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(3-metilpiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(3-metilpiridin-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-isopropoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(4-etilpiridin-2-il)(2-fluoro-6-metoxifenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxifenoxi)(4-etilpiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[1-benzofuran-2-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-(3-fluoropropil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*R*)-ciclopent-1-en-1-il(2,6-difluorofenoxi)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-dimetoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-3-metilbutil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-ciclopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{1-[2-(4-fluorofenoxi)fenoxi]etil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-cloro-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(bifenil-2-iloxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropilfenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[[2-(fluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-etoxi-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-(3-fluoropropoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-2-ciclohexil-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]etil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(2,3-dihidro-1-benzofuran-7-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-5-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-isopropoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-metoxipiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(5-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(3-fluoro-2-metoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxi-5-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxi-3-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-propoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(4-metil-1,3-oxazol-2-il)[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]pentil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2-bromofenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-isopropilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-tiazol-2-il)metil]morfolina;

(2*R*)-2-[(*R*)-(2-etoxifenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[(2-isobutilpiridin-3-il)oxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-isopropilfenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-ciclopropil-6-fluorofenoxi)(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-6-fluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromo-6-fluorofenoxi)(piridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-bromofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-metilpropil}morfolina;

(2*S*)-2-[(2-ciclopropilfenoxi)(4-metil-1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1*S*)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]butil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-{[2-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il]oxi}(fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[2-fluoro-6-(trifluorometoxi)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(*S*)-2-[(2-etoxifenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(*S*)-2-[(2,6-difluorofenoxi)(1,3-oxazol-2-il)metil]morfolina;

(2*S*)-2-{(1S)-1-[(2-etoxipiridin-3-il)oxi]-2-feniletil}morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-fluoro-2-(metiltio)fenoxi](fenil)metil]morfolina;

(2*S*)-2-[(*S*)-(2,6-difluorofenoxi)(6-metoxipiridin-2-il)metil]morfolina;

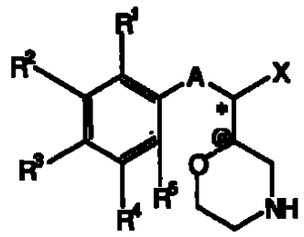
(2*R*,2'*R*)-2,2'-[pirazina-2,3-diilbis(oximetileno)]dimorfolina;

(*S*)-2-[2-etoxi-piridin-3-iloximetil]-morfolina; y

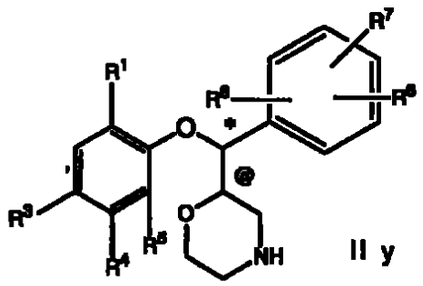
(2*R*)-2-[(2-fluoro-6-metoxifenoxi)(piridin-3-il)metil]morfolina.

RESUMEN

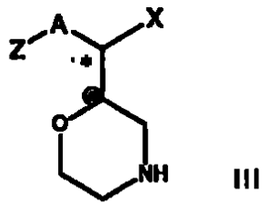
La invención se refiere a compuestos de fórmulas I



I



II y



III

en las que R^1-R^8, A, X, y Z se definen como en la memoria descriptiva, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

3203B

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
WOOD, David, J.
Pfizer Research and Development
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT 13 9NJ
Gran Bretaña

Sello de Recibido 30 de marzo de 2006, Departamento de Patentes Europeo

Fecha de expedición: 28.03.2006
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32250A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001158
Fecha de presentación internacional: 19.04.2005
Fecha de prioridad: 30.04.2004
Solicitante: WARNER – LAMBERT COMPANY LLC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

   Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Ullrich, J
Tel: + 49 89 2399-8048

323569

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC32250A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2005/001158
Fecha de presentación internacional: 19.04.2005
Fecha de prioridad: 30.04.2004
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: INV. C07D 265/30, C07D 413/12, C07D 413/06, C07D 417/06, C07D 413/14, A61K 31/5377, A61P 25/00.
Solicitante: WARNER LAMBERT COMPANY LLC et. al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 12 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

   a. ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de hojas, descritas a continuación:

      ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

      ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

   b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☒	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☒	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☒	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☒	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 18.05.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 28.03.2006

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Fazzi, R.
Tel: + 49 89 2399-

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (*las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 130 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 15 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas

☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

☐ al conjunto de la solicitud internacional,
☒ a las reivindicaciones Nos. 1, 11-15

debido a que:

☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 12-13 con respecto a la aplicación industrial en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.

☒ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1, 11-15 (parte)

☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel ☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

La lista en formato legible por ordenador

☐ no se presentó

☐ no cumple con la norma estándar

☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidas y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. IV Falta de unidad de Invención

1. ☒ En respuesta al requerimiento para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales, el solicitante:

   ☐ ha limitado las reivindicaciones
   ☒ ha pagado tasas adicionales
   ☐ ha pagado tasas adicionales bajo protesta
   ☐ no ha limitado las reivindicaciones ni pagado las tasas adicionales.

2. ☐ Esta Administración considera que no se cumple la exigencia de unidad de la invención por los motivos indicados a continuación, y con forme a la Regla 68.1, decide no requerir al solicitante para limitar las reivindicaciones o pagar tasas adicionales.

3. Esta Administración considera que el requerimiento de unidad de invención según las reglas 13.1, 13.2 y 13.3:

   ☐ se cumple
   ☒ no se cumple por las siguientes razones:

Ver hoja adjunta

4. En consecuencia, el presente informe se ha establecido con relación a las partes siguientes de la solicitud internacional:

   ☒ todas las partes de la solicitud

   ☐ las partes relativas a la reivindicaciones Nos.

374
377

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35 (2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 7, 11-15 (parte)
	No:	Reivindicaciones 1-5, 6, 8, 9, 10
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-11, 14, 15
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Recuadro No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Los siguientes defectos en la forma o contexto de la solicitud internacional han sido anotados:

Ver hoja adjunta.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

Ver hoja adjunta

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2005/001158

1) Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2005/023802
D2: FR- A- 2 442 839
D3: GB- A- 1 260 886
D4: DE 20 56 589
D5: GB- A- 1 138 405
D6: CRYAN ET AL.: "Noradrenergic lesions differentially alter the antidepressant-like effects of reboxetine in a modified forced swim test" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 436, no. 3, 2002, páginas 197, XP002337874
D7: MELLONI P ET AL: "Configurational studies on 2- α- (2- ethoxyphenoxy)- benzylmorpholine FCE 20124" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 14, no. 7, 1985, páginas 1393- 1399, XP000989980 ISSN: 0040- 4020
D8: MELLONI P ET AL: "Potential antidepressant agents, α- aryloxy- benzyl derivatives of ethanolamine and morpholine" CHIMIE THERAPEUTIQUE, EDITIONS DIMEO, ARCUEIL, FR, vol. 19, no. 3, 1984, páginas 235- 242, XP009048440 ISSN: 0009- 4374
D9: SCHOU M. ET AL.: "Preparation and PET Evaluation of [^{18}F]FMPBM- D2- A promising brain norepinephrine transporter (NET) radioligand" J. LABEL COMPD. RADIOPHARM., vol. 46, 2003, páginas S59- S59, XP002337875
D10: WO 2004/017977
D11: WO 2004/018440
D12: WO 00/09491
D13: EP- A- 0 427 605
D14: EP- A- 0 286 495
D15: GB- A- 1 310 235
D16: CORRAL C ET AL: "Synthesis and Preliminary Pharmacological Evaluation of Thiophene Analogues of Viloxazine as potential Antidepressant Drugs" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 7, 1999, páginas 1349- 1359, XP002224589 ISSN: 0968- 0896
D17: C. BOURSIER- NEYRET: "Determination of S 12024 enantiomers in human plasma by liquid chromatography after chiral pre- column derivatization" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL & BIOMEDICAL ANALYSIS, vol. 11, no. 11/12, 1993, páginas 1161- 1166, XP002346858

1.1) **Documentos intermedios (referencia a la sección VI)**

En vista de su fecha de publicación del 17 de marzo de 2005, el contenido de D1 no será tomado en consideración en la presente opinión escrita. Sin embargo, la enseñanza de D1 podría volverse relevante con respecto a la novedad bajo en el Artículo 54(3) EPC luego de su entrada a la Fase Europea.

2) **Referencia a la sección III**

Las reivindicaciones 12- 13 se relacionan con materia cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT según consideración de esta Autoridad. De manera que ninguna opinión se formulará con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

2.1) Búsqueda incompleta (referencia a la sección III)

La fase inicial de la búsqueda divulgó un gran número de documentos relevantes con el asunto de la novedad. Se obtuvieron tantos documentos que es imposible determinar cuales partes de la reivindicación 1 puedan decirse que definen la materia para la cual se busca legítimamente protección (Artículo 6 del PCT). Por estas razones, una búsqueda significativa sobre la totalidad de la reivindicación 1 es imposible. De manera que la búsqueda ha sido restringida a los compuestos de la fórmula II de la reivindicación 5, a aquellos de la fórmula III de la reivindicación 9 y a aquellos de la fórmula (I) tal cual se enumeran en las reivindicaciones dependientes 2- 4 (y a las composiciones farmacéuticas que las comprenden).

3) Falta de unidad (referencia a la sección IV)

Tal como se resaltó en el Reporte de Búsqueda, la presente solicitud no cumple con los requisitos de unidad de invención tal como lo establece las Reglas 13.1 y 13.2 del PCT.

1. Las reivindicaciones 5- 8 y 11- 15(parte) se relacionan con compuestos de la fórmula II, con composiciones farmacéuticas que los contengan y con métodos de tratamiento usándolos.

2. Las reivindicaciones 1- 4 y 11- 15(parte) se relacionan con compuestos de la fórmula I, con composiciones farmacéuticas que los contengan y con métodos de tratamiento usándolos.

3. Las reivindicaciones 9- 10 y 11- 15(parte) se relacionan con compuestos de la fórmula III, con composiciones farmacéuticas que los contengan y con métodos de tratamiento usándolos.

Diferentes compuestos han sido divulgados en el estado de la técnica que coinciden con la materia de las presentes fórmula I- III (compare por ejemplo D3 en la página 7 y la reivindicación 35; D5 en las páginas 7- 8; el compuesto "reboxetina" citado en D6; compuestos Ia y Ib en la página 1394 de D7; los ejemplos de la tabla II en la página 237 de D8; ejemplos 1- 3 de D9). Tales compuestos no solo poseen la misma estereoquímica de las presentes fórmulas I- III, pero también la misma actividad (son por hecho conocidos como inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, y por lo tanto útiles en el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, trastornos depresivos y ADHD).
De lo anterior, parece que no existiera ningún concepto unificador entre los diferentes compuestos de las fórmulas I- III, puesto que su estructura común (estereoquímica) es conocida y difieren en su patrón de sustitución sobre los anillos fenilo/heteroarilo (compare con las definiciones de R1- R8 en las reivindicaciones 1, 5 y 9 y la exclusión de compuestos específicos por medio de condiciones en las reivindicaciones 1 y 5, los cuales entre otros están divulgados en D2 y poseen el mismo uso terapéutico).

Por lo tanto, tras la ausencia de un único concepto inventivo general que una las fórmulas I- III, involucrando las mismas o equivalentes características técnicas especiales y por ende resultando en una enseñanza sobre el estado de la técnica anterior, el Examinador de Búsqueda considera que deben verse tres distintos inventos en la presente solicitud, a saber:

Invento (A): compuestos de la fórmula (II) y composiciones farmacéuticas que los comprenden;

Invento (B): compuestos de la fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden;

Invento (C): compuestos de la fórmula (III) y composiciones farmacéuticas que los comprenden;

INVENTO (A)

4) Novedad (referencia a la sección V)

Los compuestos divulgados en las páginas 4- 5 y en los ejemplos de D2 no caen dentro de la definición de la presente fórmula II en vista de la condición al finalizar la reivindicación 5.

El compuesto reboxetina divulgado en D6 (compare también con el resumen Beilstein) parece coincidir con la materia de las presentes reivindicaciones 5- 6.

Los compuestos 1a y 1b en la página 1394 de D7 caen también dentro de la definición de la presente fórmula II.

Diferentes compuestos enumerados en la tabla II de la página 237 de D8 coinciden con la presente reivindicación 5 (compare con los ejemplos 27- 33 y 41- 46).

Los ejemplos 1- 3 de D9 también caben dentro de la definición de la presente fórmula II.

Por consiguiente, la materia de las presentes reivindicaciones 5, 6 y 8 no cumple con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

5) Nivel Inventivo (referencia a la sección V)

Las siguientes observaciones hacen referencia a aquellas reivindicaciones las cuales cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.
Diferentes compuestos se divulgan en D6- D9 que poseen la misma estructura estereoquímica a la de los compuestos de la reivindicación 5 y que son inhibidores selectivos de la recaptación de la norepinefrina. Por lo tanto, el problema a resolverse por la presente solicitud puede entonces considerarse como proporcionar compuestos adicionales que tengan la misma actividad (compare con el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, depresión o trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD)).

En vista de similitudes estructurales entre los presentes compuestos y aquellos del estado de la técnica anterior (misma estructura química, misma estereoquímica, misma sustitución), los compuestos de la fórmula II parecèn ser meramente una entre varias opciones obvias a partir de las cuales la persona capacitada podría elegir, según las circunstancias, sin el ejercicio de habilidades inventivas, para así resolver el problema planteado.

Por ende, las presentes reivindicaciones 5- 8 y 11- 15 (parte) no satisfacen los criterios establecidos en el Artículo 33(3) del PCT.

6) Aplicación Industrial (referencia a la sección V)

Para la evaluación de las reivindicaciones 12- 13 sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embrago, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

7) Observaciones adicionales (referencia a las secciones VII y VIII)

7.1) La reivindicación 8 debería hacer referencia a la reivindicación 5 y no a la reivindicación 15.

7.2) La expresión "derivado farmacéutico y/o veterinariamente aceptable del mismo" usado en las reivindicaciones 1, 5 y 9 no está clara en el marco del Artículo 6 del PCT. Estas reivindicaciones abarcan compuestos (es decir, los derivados) que tienen diferentes estructuras de aquellos compuestos de la fórmula ilustrada en dichas reivindicaciones. Por lo tanto, no ofrecen ningún indicio claro en cuanto a la estructura de las fórmulas de dichos derivados, y ni a partir de la descripción ni las reivindicaciones es aparente cuales características estructurales encontradas en las fórmulas I, II y III deben necesariamente estar presentes en dichos derivados y cuales características estructurales podrían ser variadas.

7.3) En la página 26, línea 36 en adelante, el término "arilo" se define en términos de incluir dos heteroátomos. Esta definición está en una clara contradicción con la definición comúnmente conocida por la persona capacitada, y por lo tanto solo incluye fenilo, naftilo, y derivados de los mismos.

7.4) Las presentes fórmulas I- III son ilustradas con dos centro quirales (a saber * y @); sin embargo, a partir de estas reivindicaciones y la descripción, no es claro si el Solicitante reivindica solo compuestos con una estereoquímica específica para aquellos átomos, o si estos centros quirales han sido indicados para advertir sobre una posible estereoquímica específica.
De hecho, los compuestos de la reivindicación 14 no parecen poseer ninguna estereoquímica específica y los ejemplos 73- 79 de la descripción no siempre tienen dos centro quirales, sino en vez uno o ninguno.

Adicionalmente, es difícil entender cómo un centro quiral es posible en la posición * cuando X es hidrógeno en las fórmulas I y III.
Por lo tanto, la redacción de las presentes reivindicaciones 1, 5 y 9 no es clara en el marco del Artículo 6 del PCT.

INVENTO (B)

8) Novedad (referencia a la sección V)

Los siguientes documentos divulgan compuestos abarcados por la definición de la presente fórmula (I):

- los compuestos de la tabla en la página 7 de D2 (compare también con la fórmula general en la página 1);
- el primer compuesto de la tabla en la página 8 de D5;
- el compuesto reboxetina divulgado en D6 (compare también con resumen Beilstein);
- los compuestos 1a y 1b en la página 1394 de D7;
- los compuestos de la tabla II en la página 237 de D8;
- ejemplos 1- 3 de D9;
- el compuesto en la página 5 de D12 el cual resulta a partir de la primera fila del esquema 1 (compare también con la fórmula general en la página 3 de D12).

D1, D10 y D11 describen compuestos los cuales están excluidos de la materia de la presente reivindicación 1 por efecto de una condición.

Por consiguiente, la materia de las presentes reivindicaciones 1- 4 no cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

9) Nivel Inventivo (referencia a la sección V)

Tras la ausencia de cualquier característica que otorgue novedad para los presentes compuestos de la fórmula (I), es por ahora imposible evaluar altura inventiva del invento (B).
Sin embargo, las objeciones planteadas en el ítem 5 anteriormente también pueden aplicarse, haciendo los cambios necesarios, a los compuestos del invento (B).

INVENTO (C)

10) Novedad (referencia a la sección V)

Los siguientes documentos divulgan compuestos abarcados por la definición de la presente fórmula (III):

- ejemplos 1- 7 de D13 (compare también con fórmula general en la página 2 de D13);
- ejemplos 2 y 6 de D14;
- ejemplos 3, 5, 8- 11 de D15;
- ejemplos 1a- h en la página 1354 de D16;
- compuestos S 12024 y S 12027 en la página 1162 de D17.

Por consiguiente, la materia de las presentes reivindicaciones 9- 10 no cumplen con los requisitos del Artículo 33(2) del PCT.

11) Nivel Inventivo (referencia a la sección V)

Tras la ausencia de cualquier característica que otorgue novedad para los presentes compuestos de la fórmula (III), es por ahora imposible evaluar altura inventiva del invento (C).
Sin embargo, las objeciones planteadas en el ítem 5 anteriormente también pueden aplicarse, haciendo los cambios necesarios, a los compuestos del invento (C).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WOOD, David J.
PFIZER RESEARCH and DEVELOPMENT
Ramsgate Road
Sandwich, Kent, CT13 9NJ

EUROPEAN PHARMA PATENT DEPARTMENT
30 MAR 2006

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	28.03.2006
Applicant's or agent's file reference PC32250A	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/IB2005/001158	19.04.2005	30.04.2004

Applicant
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

   The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

   Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

   For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

FILING ✓
DEBIT NOTE
RENEWALS
RECORDABLE

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized officer
Ulrich, J
Tel. +49 89 2399-8048

385 382

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC32250A	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/IB2005/001158	International filing date *(day/month/year)* 19.04.2005	Priority date *(day/month/year)* 30.04.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D265/30 C07D413/12 C07D413/06 C07D417/06 C07D413/14 A61K31/5377 A61P25/00		
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 12 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in calectronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☒	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☒	Box No. VI	Certain documents cited
☒	Box No. VII	Certain defects in the international application
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
18.05.2005	28.03.2006
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Fazzi, R Telephone No. +49 89 2399-

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/001158

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ International search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-130 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-15 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No. PCT/IB2005/001158

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 1, 11-15

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12-13 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1, 11-15(part)

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard
the computer readable form	☐	has not been furnished
	☐	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY

International application No. PCT/IB2005/001158

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:
   - ☐ restricted the claims.
   - ☒ paid additional fees.
   - ☐ paid additional fees under protest.
   - ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos. .

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	7, 11-15(part)
	No:	Claims	1-5, 6, 8, 9, 10
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-11, 14, 15
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

   see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/IB2005/001158

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

   and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

   see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT _ N PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)

International application No.
PCT/IB2005/001158

1) Reference is made to the following documents:

D1: WO 2005/023802
D2: FR-A-2 442 839
D3: GB-A-1 260 886
D4: DE 20 56 589
D5: GB-A-1 138 405
D6: CRYAN ET AL.: "Noradrenergic lesions differentially alter the antidepressant-like effects of reboxetine in a modified forced swim test" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 436, no. 3, 2002, pages 197-205, XP002337874
D7: MELLONI P ET AL: "Configurational studies on 2-α-(2-ethoxyphenoxy)-benzylmorpholine FCE 20124" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 7, 1985, pages 1393-1399, XP000989980 ISSN: 0040-4020
D8: MELLONI P ET AL: "Potential antidepressant agents. α-Aryloxy-benzyl derivatives of ethanolamine and morpholine" CHIMIE THERAPEUTIQUE, EDITIONS DIMEO, ARCUEIL, FR, vol. 19, no. 3, 1984, pages 235-242, XP009048440 ISSN: 0009-4374
D9: SCHOU M. ET AL.: "Preparation and PET Evaluation of [^{18}F]FMPBM-D2 - A promising brain norepinephrine transporter (NET) radioligand" J. LABEL COMPD. RADIOPHARM., vol. 46, 2003, pages S59-S59, XP002337875
D10: WO 2004/017977
D11: WO 2004/018440
D12: WO 00/09491
D13: EP-A-0 427 605
D14: EP-A-0 286 495
D15: GB-A-1 310 235
D16: CORRAL C ET AL: "Synthesis and Preliminary Pharmacological Evaluation of Thiophene Analogues of Viloxazine as potential Antidepressant Drugs" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 7, 1999, pages 1349-1359, XP002224589 ISSN: 0968-0896
D17: C. BOURSIER-NEYRET: "Determination of S 12024 enentiomers in human plasma by liquid chromatography after chiral pre-column derivatization" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL & BIOMEDICAL ANALYSIS, vol. 11, no. 11/12, 1993, pages 1161-1166, XP002346858

1.1) Intermediate documents (Reference to section VI)

In view of its publication date of 17 March 2005, the content of D1 will not be taken into consideration in the present Written Opinion. However, the teaching of D1 could become relevant to the question of novelty under Article 54(3) EPC after the entrance into the European Phase.

2) Reference to section III

Claims 12-13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

2.1) Incomplete search (Reference to section III)

The initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claim 1 may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claim 1 is impossible. Consequently, the search has been restricted to the compounds of formula II of claim 5, to those of formula III of claim 9 and to the those of formula (I) as listed in dependent claims 2-4 (and to the pharmaceutical compositions comprising them).

3) Non-unity (Reference to section IV)

As underlined in the Search Report, the present application does not meet the requirements of unity of invention as defined in Rules 13.1 and 13.2 PCT.

1. Claims 5-8 and 11-15(part) relate to compounds of **formula II**, to pharmaceutical compositions containing the same and to methods of treatment using them.

2. Claims 1-4 and 11-15(part) relate to compounds of formula I, to pharmaceutical compositions containing the same and to methods of treatment using them.

3. Claims 9-10 and 11-15(part) relate to compounds of formula III, to pharmaceutical compositions containing the same and to methods of treatment using them.

Different compounds have been disclosed in the state of the art which overlap with the subject-matter of present formulas I-III (cf. for instance D3 on page 7 and claim 35; D5 on pages 7-8; the compound "reboxetine" cited in D6; compounds Ia and Ib on page 1394 of D7; the examples of table II on page 237 of D8; examples 1-3 of D9). Said compounds do not only possess the same stereochemistry of present formulas I-III, but also the same activity (they are in fact known as selective norepinephrine reuptake inhibitors, and thus useful in the treatment of central nervous system diseases, depressive disorders and ADHD).
From what stated above, it appears that there is no linking concept between the different compounds of formulas I-III, as their common (stereochemical) structure is known and they differ in the substitution pattern on the phenyl/heteroaryl rings (cf. definitions of R1-R8 in claims 1, 5 and 9 and the exclusion of specific compounds by means of provisos in claims 1 and 5, which i.a. are disclosed in D2 and possess the same therapeutical use).
Hence, in the absence of a single general inventive concept linking formulas I-III, involving the same or equivalent special technical features and resulting in a teaching over the prior art, the Search Examiner considers that three separate inventions are to be seen in the present application, namely:

Invention (A): compounds of formula (II) and pharmaceutical compositions comprising them;

Invention (B): compounds of formula (I) and pharmaceutical compositions comprising them;

Invention (C): compounds of formula (III) and pharmaceutical compositions comprising them.

INVENTION (A)

4) Novelty (Reference to section V)

The compounds disclosed on pages 4-5 and in the examples of D2 do not fall within the definition of present formula II in view of the proviso at the end of claim 5.

The compound reboxetine disclosed in D6 (cf. also Beilstein abstract) seems to overlap with the subject-matter of present claims 5-6.

Compounds Ia and Ib on page 1394 of D7 fall as well within the definition of present formula II.

Different compounds listed in table II on page 237 of D8 overlap with present claim 5 (cf. examples 27-33 and 41-46).

Examples 1-3 of D9 also fall within the definition of present formula II.

Accordingly, the subject-matter of present claims 5, 6 and 8 does not comply with the requirements of Article 33(2) PCT.

5) Inventive step (Reference to section V)

The following observations are referred to those claims which meet the requirements of Article 33(2) PCT.
Different compounds are disclosed in D6-D9 which posses the same stereochemical structure of present compounds of claim 5 and which are selective norepinephrine reuptake inhibitors. The problem to be solved by the present application may thus be regarded as the provision of further compounds which have the same activity (cf. treatment of central nervous system disorders, depression or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)).
In view of the structural similarities between present compounds and those of the prior art (same chemical structure, same stereochemistry, same substitution), compounds of formula II seem merely one of several straightforward possibilities from which the skilled person would select, in accordance with circumstances, without the exercise of inventive skill, in order to solve the problem posed.

Thus, present claims 5-8 and 11-15 (part) do not satisfy the criteria of Article 33(3) PCT.

6) Industrial applicability (Reference to section V)

For the assessment of the present claims 12-13 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

7) Further observations (Reference to sections VII and VIII)

7.1) Claim 8 should refer back to claim 5 and not to claim 15..

7.2) The expression "pharmaceutically, and/or veterinally acceptable derivative thereof" used in claims 1, 5 and 9 is not clear under Article 6 PCT. These claims encompass compounds (i.e. the derivatives) having different structures from those compounds of the formula depicted in said claims. Thus, they do not give any clear indication as regards the structure of the formulae of said derivatives, and neither from the description nor from the claims is it apparent which structural features found in formulas I, II and III must necessarily be present in said derivatives and which structural features may be varied.

7.3) On page 26, line 36 onwards, the term "aryl" is defined as including also heteroatoms. This definition is in clear contradiction with the definition commonly known to the skilled person, thus including only phenyl, naphthyl and derivatives thereof.

7.4) Present formulas I-III are drawn with two chiral centers (namely * and ❷); however, from the claims and the description, it is not clear whether the Applicant claims only compounds with a specific stereochemistry at those atoms or if these chiral centers have just been drawn to warn of a possible specific stereochemistry.
In fact, the compounds of claim 14 do not seem to possess any specific stereochemistry and examples 73-79 of the description do not always have two chiral centers, but rather one or

none.
Moreover, it is difficult to understand how a chiral center is possible at position * when X is hydrogen in formulas I and III.
Thus, the wording of present claims 1, 5 and 9 is not clear in the sense of Article 6 PCT.

INVENTION (B)

8) Novelty (Reference to section V)

The following documents disclose compounds which fall within the definition of present formula (I):
- the compounds of the table on page 7 of D2 (cf. also the general formula on page 1);
- the first compound of the table on page 8 of D5;
- the compound reboxetine disclosed in D6 (cf. also Beilstein abstract);
- the compounds Ia and Ib on page 1394 of D7;
- the compounds of table II on page 237 of D8;
- examples 1-3 of D9;
- the compound on page 5 of D12 resulting from the first row of scheme 1 (cf. also general formula on page 3 of D12).

D1, D10 and D11 describe compounds which are excluded from the subject-matter of present claim 1 by means of a proviso.

Accordingly, the subject-matter of present claims 1-4 do not meet the requirements of Article 33(2) PCT.

9) Inventive step (Reference to section V)

In the absence of any novelty-rendering feature for present compounds of formula (I), it is at present not possible to evaluate the inventiveness of invention (B).
However, the objections raised in item 5 above can also be applied, *mutatis mutandis*, to the

compounds of invention (B).

INVENTION (C)

10) Novelty (Reference to section V)

The following documents disclose compounds which fall within the definition of present formula (III):
- examples 1-7 of D13 (cf. also general formula on page 2 of D13);
- examples 2 and 6 of D14;
- examples 3, 5, 8-11 of D15;
- examples 1a-h on page 1354 of D16;
- compounds S 12024 and S 12027 on page 1162 of D17.

Accordingly, the subject-matter of present claims 9-10 does not meet the requirements of Article 33(2) PCT.

11) Inventive step (Reference to section V)

In the absence of any novelty-rendering feature for present compounds of formula (III), it is at present not possible to evaluate the inventiveness of invention (C).
However, the objections raised in item 5 above can also be applied, *mutatis mutandis*, to the compounds of invention (C).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/001158

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D265/30 C07D413/12 C07D413/06 C07D417/06 C07D413/14
A61K31/5377 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2005/023802 A (ELI LILLY AND COMPANY; CLARK, BARRY, PETER; GALLAGHER, PETER, THADDEUS) 17 March 2005 (2005-03-17) examples	1-15
X	FR 2 442 839 A (FARMITALIA CARLO ERBA SPA) 27 June 1980 (1980-06-27) page 4 - page 5; examples	1-15
X	GB 1 260 886 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 19 January 1972 (1972-01-19) page 7; claim 35	1-8
X	DE 20 56 589 A1 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 27 May 1971 (1971-05-27) page 32	1-8

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 September 2005	20. 10. 2005

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fazzi, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/001158

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 138 405 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED) 1 January 1969 (1969-01-01) page 7 - page 8	1-8
X	CRYAN ET AL.: "Noradrenergic lesions differentially alter the antidepressant-like effects of reboxetine in a modified forced swim test" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 436, no. 3, 2002, pages 197-205, XP002337874 page 197 & DATABASE BEILSTEIN Beilstein Registry Number 9735805 abstract	1-8
X	MELLONI P ET AL: "CONFIGURATIONAL STUDIES ON 2-ALPHA-(2-ETHOXYPHENOXY)BENZYLMORPHOLINE FCE 20124" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 7, 1985, pages 1393-1399, XP000989980 ISSN: 0040-4020 page 1393	1-8
X	MELLONI P ET AL: "POTENTIAL ANTIDEPRESSANT AGENTS. ALPHA-ARYLOXY-BENZYL DERIVATIVES OF ETHANOLAMINE AND MORPHOLINE" CHIMIE THERAPEUTIQUE, EDITIONS DIMEO, ARCUEIL, FR, vol. 19, no. 3, 1984, pages 235-242, XP009048440 ISSN: 0009-4374 page 237; table II	1-8
X	SCHOU M. ET AL.: "Preparation and PET Evaluation of '18F!FMPBM-D2 - A promising brain norepinephrine transporter (NET) radioligand" J. LABEL COMPD. RADIOPHARM., vol. 46, 2003, pages S59-S59, XP002337875 page S59	1-8
X	WO 2004/017977 A (ELI LILLY AND COMPANY; WALTER, MAGNUS, WILHELM; CLARK, BARRY, PETER; G) 4 March 2004 (2004-03-04) examples	1-4

-/-

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/IB2005/001158

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/018440 A (ELI LILLY AND COMPANY; CLARK, BARRY, PETER; GALLAGHER, PETER, THADDEUS) 4 March 2004 (2004-03-04) examples	1-4
X	WO 00/09491 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BHATNAGAR, PRADIP, K; LAGO, AMPARO MAR) 24 February 2000 (2000-02-24) page 5	1-4
X	EP 0 427 605 A (ADIR ET COMPAGNIE) 15 May 1991 (1991-05-15) examples	9,10
X	EP 0 286 495 A (ADIR ET COMPAGNIE) 12 October 1988 (1988-10-12) examples	9,10
X	GB 1 310 235 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 14 March 1973 (1973-03-14) examples	9,10
X	CORRAL C ET AL: "Synthesis and Preliminary Pharmacological Evaluation of Thiophene Analogues of Viloxazine as potential Antidepressant Drugs" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 7, 1999, pages 1349-1359, XP002224589 ISSN: 0968-0896 page 1354; examples 1a-h	9,10
X	C. BOURSIER-NEYRET: "Determination of S 12024 enentiomers in human plasma by liquid chromatography after chiral pre-column derivatization" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL & BIOMEDICAL ANALYSIS, vol. 11, no. 11/12, 1993, pages 1161-1166, XP002346858 page 1162	9,10

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

400 397

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/001158

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by the Authority, namely:

Although claims 12-13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 5-8, 11-15(part)

Claim 5 and dependent upon relate to compounds of formula II, to pharmaceutical compositions containing the same and to methods of treatment using them.

2. claims: 1-4, 11-15(part)

Claim 1 and dependent upon relate to compounds of formula I, to pharmaceutical compositions containing the same and to methods of treatment using them.

3. claims: 9-10, 11-15(part)

Claim 9 and dependent upon relate to compounds of formula III, to pharmaceutical compositions containing the same and to methods of treatment using them.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/001158

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2005023802 A	17-03-2005	NONE		
FR 2442839 A	27-06-1980	AT	371813 B	10-08-1983
		AT	40679 A	15-12-1982
		AU	525954 B2	09-12-1982
		AU	4332779 A	26-07-1979
		BG	61056 B2	30-09-1996
		CA	1128942 A1	03-08-1982
		CH	650245 A5	15-07-1985
		CS	9104133 A3	13-05-1992
		CY	1172 A	10-06-1983
		DE	2901032 A1	02-08-1979
		DE	19875005 I2	24-10-2002
		DK	22679 A	21-07-1979
		FI	790177 A	21-07-1979
		FR	2430412 A1	01-02-1980
		GB	2014981 A	05-09-1979
		HK	5783 A	08-02-1983
		IE	47727 B1	30-05-1984
		IL	56369 A	31-05-1984
		JP	1504458 C	28-06-1989
		JP	54148739 A	21-11-1979
		JP	63031455 B	23-06-1988
		KE	3243 A	03-12-1982
		MY	1884 A	31-12-1984
		NO	790205 A	23-07-1979
		NZ	189418 A	16-03-1981
		SE	446727 B	06-10-1986
		SE	7900498 A	21-07-1979
		US	4229449 A	21-10-1980
		YU	9679 A1	31-12-1983
GB 1260886 A	19-01-1972	AT	300820 B	10-08-1972
		CS	167902 B2	28-05-1976
		PL	92088 B1	31-03-1977
DE 2056589 A1	27-05-1971	AT	302341 B	10-10-1972
		BE	759013 A4	17-05-1971
		CA	927831 A1	05-06-1973
		ES	385627 A2	01-05-1973
		FR	2073375 A6	01-10-1971
		GB	1296447 A	08-11-1972
		IE	34714 B1	23-07-1975
		NL	7016833 A	19-05-1971
		SU	373945 A3	12-03-1973
		SU	422159 A3	30-03-1974
		ZA	7007662 A	25-08-1971
GB 1138405 A	01-01-1969	BE	708557 A	27-06-1968
		CH	504452 A	15-03-1971
		DE	1695295 A1	20-03-1975
		FR	7557 M	29-12-1969
		FR	1571341 A	20-06-1969
		NL	6717719 A	01-07-1968
		US	3714161 A	30-01-1973
WO 2004017977 A	04-03-2004	AU	2003269923 A1	11-03-2004
		EP	1534291 A2	01-06-2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/001158

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2004018440	A	04-03-2004	AU	2003261245 A1	11-03-2004
			EP	1546123 A1	29-06-2005
WO 0009491	A	24-02-2000	CA	2340341 A1	24-02-2000
			EP	1104411 A1	06-06-2001
			JP	2002522532 T	23-07-2002
EP 0427605	A	15-05-1991	AU	631465 B2	26-11-1992
			AU	6577190 A	11-07-1991
			CA	2029334 A1	07-05-1991
			DE	69008489 D1	01-06-1994
			DE	69008489 T2	13-10-1994
			DK	427605 T3	25-07-1994
			ES	2055887 T3	01-09-1994
			FR	2653999 A1	10-05-1991
			IE	903972 A1	08-05-1991
			JP	1969588 C	18-09-1995
			JP	3184978 A	12-08-1991
			JP	6102660 B	14-12-1994
			NZ	235815 A	28-04-1992
			OA	9467 A	15-11-1992
			PT	95782 A	13-09-1991
			US	5026701 A	25-06-1991
			ZA	9008883 A	28-08-1991
EP 0286495	A	12-10-1988	AU	600209 B2	02-08-1990
			AU	1352088 A	22-09-1988
			CA	1313870 C	23-02-1993
			DE	3880874 D1	17-06-1993
			DE	3880874 T2	23-12-1993
			DK	150088 A	25-09-1988
			ES	2006390 A6	16-04-1989
			FR	2612926 A1	30-09-1988
			GR	88100179 A	31-01-1989
			HK	57297 A	09-05-1997
			IE	61882 B1	30-11-1994
			JP	1926154 C	25-04-1995
			JP	6057709 B	03-08-1994
			JP	63255279 A	21-10-1988
			NZ	223984 A	28-05-1990
			OA	8822 A	31-03-1989
			PT	87061 A	01-04-1988
			US	4782054 A	01-11-1988
			ZA	8802107 A	28-06-1989
GB 1310235	A	14-03-1973	AT	302342 B	10-10-1972
			AT	299970 B	10-07-1972
			BE	758766 A1	10-05-1971
			CA	959060 A1	10-12-1974
			CH	557373 A	31-12-1974
			CH	557374 A	31-12-1974
			CH	557361 A	31-12-1974
			DE	2056590 A1	27-05-1971
			ES	385628 A1	16-03-1973
			FR	2073365 A5	01-10-1971
			IL	35641 A	10-09-1974
			JP	50001274 B	16-01-1975
			NL	7016748 A	19-05-1971

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/IB2005/001158

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1310235 A		ZA 7007538 A	28-07-1971

105

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-106502- -00000-0000
Fec: 2006-10-20 17:35:40 Dep: 2020 NUEGREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Cla: 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios: 401

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

F do B
Firma Responsable

Fecha 20 · oct · 6

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

206

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 403

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

REFERENCIA	Radicación No.	6 106502
	Solicitud internacional	PCT/IB2005/001158
	Fecha inicio fase nacional	30/11/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	2090
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Commidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 05 DIC. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado